Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. E. Bock

Blutfettgehalt bei Herzinfarkt

(Epikritische Auswertung von 356 Krankengeschichten)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ORTRUD SCHULZE
aus Weimar

1963

7746

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0057

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. E. Bock

Blutfettgehalt bei Herzinfarkt

(Epikritische Auswertung von 356 Krankengeschichten)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ORTRUD SCHULZE
aus Weimar

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEK LEIPZIG

Dekan: Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich

1. Berichterstatter: Doz. Dr. E. Stein

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. E. Bock

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

GLIEDERUNG

			Seite
I.	Pathologisch-anatomische Vorbemerkungen	.....	1
II.	Die Blutfette und ihre Bestimmungsmethoden	.....	5
III.	Krankengut	.....	9
1.	Erfassung	.....	9
2.	Infarkthäufigkeit	.....	9
3.	Geschlechtsverteilung und Lebensalter	.....	11
4.	Zusätzliche Erkrankungen	.....	13
5.	Rauchen	.....	15
IV.	Blutfette und Koronarinfarkt	.....	16
1.	Serumfettbestimmungen nach Geschlecht und Altersgruppen mit Tabellen und Abbildungen	.....	16
2.	Beziehungen zwischen Augenhintergrundsveränderungen und Serumcholesterinwerten	.....	28
3.	Beziehungen zwischen Arcus lipoides corneae, Xanthelasmen und Serumcholesterinwerten	.....	30
V.	Besprechung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	.....	33
1.	Anstieg der Herzinfarktfälle (zu S. 9)		
	Verursachende und auslösende Faktoren	.....	33
2.	Serumfettwerte bei Koronarsklerose (zu S.16)	.....	35
	Cholesterin	.....	38
	Neutralfette	.....	40
	Phosphatide	.....	41
3.	Serumfettwerte bei Herzinfarktpatienten mit Diabetes mellitus (zu S.26)	.....	42
4.	Konstitution, Körpergewicht und Blutdruck im Zusammenhang mit Serumfettwerten und Koronarsklerose (zu S.13)	.....	43
5.	Beziehungen zwischen Augenhintergrundsveränderungen und Serumcholesterinwerten (zu S.18)	.....	44

Seite

6. Beziehungen zwischen Arcus lipoides corneae, Xanthelasmen und Serumcholesterinwerten (zu S.30) 45

VI. Einflüsse der Lebensweise 46

1. Blutfett und Nahrungsfettverbrauch 46
2. Jahreszeitliche Schwankungen beim Infarkteintritt 47
3. Beziehungen zwischen Rauchen, Koronarinfarkt und Serumcholesterinwerten (zu S. 15) 47

VII. Therapeutischer Ausblick 49

1a) Bemerkungen zur Fettverdauung und zur Bildung der Blutfette 49
1b) Alimentäre Fettbelastungen bei Gesunden und Arteriosklerosekranken 50
1c) Polyensäuren und ihr Einfluß auf die Blutfette 50
2. Zusammenhänge zwischen Blutgerinnung, Fibrinolyse und Lipämie 56

VIII. Zusammenfassung 60

IX. Literaturverzeichnis 63

I. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE VORBEMERKUNGEN

Der Begriff Arteriosklerose geht auf LOBSTEIN (78) zurück, der 1829 die makroskopischen Veränderungen der Gefäße, nämlich Verhärtung und Verdickung der Wand, unter dieser Bezeichnung zusammenfaßte. Heute trennt man die Veränderungen an den Gefäßen in Physiosklerose und Arteriosklerose. Als Physiosklerose wird der diffuse Wandumbau aller Schichten und die damit einhergehende kontinuierliche Gefäßerweiterung bezeichnet, die bei der normalen Aorta infolge Dickenzunahme und Erweiterung zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr eine Verdoppelung ihres Gewichtes bewirkt (123). Arteriosklerose bedeutet hingegen Gefäßwanderkrankung, in erster Linie herdförmige Intimahyperplasie, die im Laufe der Zeit die Gefäßlichtung verengt.

Man unterscheidet nach der Klassifizierung der Arterienerkrankungen, welche das Committee on Nomenclature of the American Society for the Study of Arteriosclerosis (4) vorgenommen hat, folgende Arteriopathien:

A. Degenerative Arterienveränderungen
   1. Atherosklerose
   2. Mediasklerose
   3. Arterionekrose
      a) ideopathische A.
      b) zystische Medianekrose (Erdheim)
      c) toxische A.

B. Produktive und/oder hyperplastische Arterienerkrankung,
   z.B. bei Hypertonie
   d.h. Hyperplasie der Intima und/oder Media mit gleichzeitiger Veränderung in der Verteilung des elastischen Gewebes.

C. Entzündliche Arterienerkrankungen
   1. Arteriitis
      a) infektiöse A.
      b) hypersensitive (allergische) A.
      c) chemische Noxen
      d) Reaktion auf Licht, Temperatur, Röntgenstrahlen u.a. physikalische Noxen
      e) mechanische Traumen
   2. Thrombangiitis obliterans

D. Kombinierte Formen von Arterienerkrankungen

Die Ansichten über Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose haben oft gewechselt, wobei häufig einzelne Gesichtspunkte überbewertet wurden. Zur Zeit werden gemeinhin alle Ergebnisse unter der These LINZBACHs (77) eingeordnet, nach welcher "die Frage der Ernährung der Gefäßwände das Zentralproblem der Gefäßpathologie" ist. WARBURG prägte den Begriff der kritischen Schichtdicke der Gewebe und verstand darunter den Abstand zweier Kapillaren, der noch möglich ist, ohne daß das dazwischenliegende Gewebe in eine Versorgungsinsuffizienz gerät. Für die Blutgefäßwände beträgt dieser Abstand etwa 500 µ, für die Koronararterien etwa 350 µ (77). Da die Wände größerer Gefäße diese Schichtdicke bereits überschreiten, besitzen sie Vasa vasorum, die von der Adventitia aus verschieden weit bis in die Media vordringen.

Durch die verschiedenen Gefäßwandstrukturen wird ein Gleichgewicht zwischen Innendruck (Kompressions- und Filtrationsdruck) und Wandspannung erreicht. Die Venen und die Arteria pulmonalis besitzen reichlich Vasa vasorum, die bis unter die Intima reichen. LINZBACH, der dies auf den geringen intramuralen Wanddruck zurückführt, sieht darin die Ursache dafür, daß Gewebsschichten dieser Gefäße fast nie die kritische Dicke erreichen und daß Veränderungen im Sinne einer Arteriosklerose unter normalen Kreislaufbedingungen nur selten entstehen. Besonders eindrucksvoll ist daher die Entwicklung der Pulmonalsklerose bei pulmonaler Hypertonie, die von der Dauer und vom Grad der Drucksteigerung abhängt (66). Bei normalem Druck finden sich im allgemeinen zartere Wandstrukturen und selten arteriosklerotische Schäden, bei Hypertonie kräftigere Strukturen mit Überschreiten der kritischen Gewebsschichtdicke und Auftreten von Ernährungsstörungen der Gefäßwände.

Die Grundsubstanz der Gefäße setzt sich aus Mucopolysacchariden in Verbindung mit Eiweiß, Lipiden, Wasser und Elektrolyten zusammen. Über ihren Stoffwechsel in den Gefäßwänden ist noch wenig bekannt. Es herrscht die Ansicht, daß die inneren Schichten der Aorta und der Arterien vom muskulären Typ zur Hälfte von außen über die Vasa vasorum, zur anderen Hälfte durch Diffusion vom Gefäßlumen aus ernährt werden (77). Die innerste Schicht der Intima ist ein Endothelbelag, auf dem intravital ein Film von Plasmaproteinen liegt, dessen Vorbedingung die laminare Blutströmung ist.

Die ersten makroskopischen Veränderungen bei der Arteriosklerose sind an der Intima zu erkennen als subendotheliales, fettfreies Ödem, das unter Wasserverlust hyalinisiert. Dieser Ödembildung voran gehen viscositätserhöhende Prozesse in der Grundsubstanz von Intima und Media, die in erster Linie

die Mucopolysaccharide betreffen. Auf die Hyalinfällung folgt eine Bindegewebsproliferation. Entweder entwickelt sich eine Sklerose oder eine Lipoidose, d.h. mit zunehmender Dehydration kommt es zur Trennung der vorher unsichtbaren Lipoide vom Lipoproteidkomplex (15). So entstehen die typischen gelben Herde. Unter den gefällten Substanzen führt qualitativ das Cholesterin. Histochemische Untersuchungen haben ergeben, daß die Lipide aus der Nahrung stammen, im Körper, vor allem in der Leber, synthetisiert und in der Gefäßwand abgelagert werden, aber auch in der Gefäßwand selbst gebildet werden können. Über den veränderten Intimabezirken kommt es leicht zum Niederschlag von Fibrin und zur Bildung von Thromben.

Zusammenfassend stellt sich somit die Arteriosklerose entwicklung in Anlehnung an BÜCHNER (16) nach folgendem Schema dar:

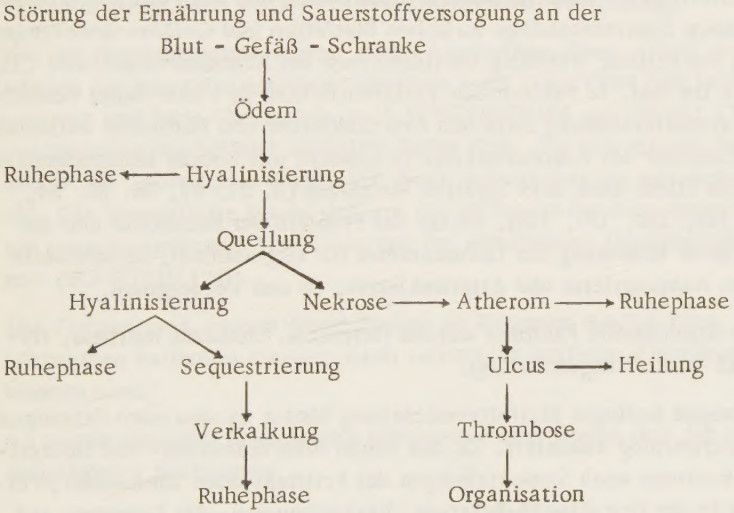

Abb. 1. Schema zur Arteriosklerose entstehung

Die klinische Wertigkeit der arteriosklerotischen Herde ist verschieden. Eine der schwersten Folgen zeigt sich an den Koronargefäßen, zunächst in Form einer Koronarinsuffizienz. Bei koronargefäßstenosierenden Prozessen ist unter akuter Belastung eine Anpassung der Gefäßweite nicht mehr möglich, bei Obliteration des Lumen Gewebsuntergang die Folge.

Prädilektionsstellen der Koronarsklerose sind die proximalen Abschnitte der Kranzgefäße, etwa 2 bis 3 cm nach ihrem Abgang, vor allem im Ramus interventricularis der linken und im Stamm der rechten Kranzarterie sowie im Anfangsteil des Ramus circumflexus.

Meistens findet sich als Ursache für einen Herzinfarkt eine akut entstandene Thrombose. Fast immer entwickelt sie sich auf dem Boden einer arteriosklerotischen Herdbildung, nur ausnahmsweise bei Endarteriitis obliterans oder Panarteriitis nodosa. Zu der Arteriosklerose kommt eine Thrombosebereitschaft hinzu. Geographische, metereologische, ernährungs-hygienische Untersuchungen ergaben gewisse Beziehungen zur Infarktentstehung (Literatur bei STEIN (130)).

Die Gefäßatheromatose als solche, die Häufung von Atheromatosen bei mit erhöhtem Blutfettspiegel einhergehenden Krankheiten und die Fütterungsatheromatosen ließen Zusammenhänge zwischen Blutfetten und Gefäßveränderungen als wichtig erscheinen. Auffällig oft findet man bei Arteriosklerose hohe Cholesterinwerte im Blut. In zahlreichen Veröffentlichungen wurde daher versucht, einen Kausalzusammenhang zwischen Arteriosklerose und Blutfetten aufzudekken. Die Zunahme der Koronarinfarkte in Ländern mit hohem Lebensstandard, in Europa vor allem nach dem Zweiten Weltkrieg (8, 21, 47, 54, 62, 84, 105, 116, 128, 130, 131, 134), rückte das Problem der Fettzufuhr und die pathogenetische Bedeutung des Luxuskonsums im allgemeinen, insbesondere das Problem Nahrungsfette und Arteriosklerose, in den Vordergrund.

Als weitere ätiologische Faktoren werden Heredität, Diabetes mellitus, Hypertonie und "stress" angeschuldigt.

Über die exogen bedingte Blutfettverschiebung hinaus werden auch Störungen in der Fettverwertung diskutiert. Zu den hohen Blutcholesterin- und Neutralfettwerten kommen noch Verschiebungen der Fettfraktionen zueinander; Veränderungen in der Fett-Eiweiß-Relation, Veränderungen, die Fermente und Mineralien betreffen. Bis jetzt ist noch nicht entschieden, "ob die Dyskolloidität des Serums den Gefäßwandveränderungen vorausgeht, ob beide zeitlich gleichgeordnet sind oder ob primäre Änderungen der feinmolekularen Wandstruktur die Serumkolloide beeinflussen"(SCHETTLER (105)).

II. DIE BLUTFETTE UND IHRE BESTIMMUNGSMETHODEN

Das Blut als Transportmedium enthält Lipide, deren Konzentration innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite konstant ist. Die Lipide sind größtenteils an Protein gebunden. Es werden die langsamer wandernden α- und die schneller wandernden β-Lipoproteide unterschieden.
Als Bestimmungsmethoden sind gebräuchlich:

1. Fraktionierte Fällung nach COHN,
2. Ultrazentrifugation nach GOFMAN,
3. Elektrophorese.

Die Neutralfette kreisen größtenteils als Chylomikronen emulgiert im Serum. Die bei Normalpersonen erhobenen Werte für die verschiedenen Serumfettfraktionen ergeben nach EGGSTEIN eine lognormale Verteilung.

Bei den Blutfettbestimmungen, deren Auswertung dieser Arbeit zugrunde liegt, wurden die gesamtveresterten Fettsäuren nach EGGSTEIN (29) bestimmt, das gesamte und freie Cholesterin nach SCHÖNHEIMER und SPERRY (129), der Lipoidphosphor nach FISKE und SUBARROW (29). Aus den Werten des gesamten und freien Cholesterins ergibt sich durch Subtraktion das veresterte Cholesterin. Die Neutralfette lassen sich aus der Differenz der experimentell bestimmten gesamtveresterten Fettsäuren und der errechneten Lipoidfettsäuren ermitteln (EGGSTEIN (24)).

Die Fettanalysen werden grundsätzlich an Blutseren durchgeführt, die von nüchternen Patienten morgens nach vorheriger fettfreier Abendmahlzeit gewonnen sind.

Im Serum gesunder Erwachsener mittleren Alters finden sich die in Tabelle 1 aufgeführten Normwerte.

	THANNHAUSER (nach (26))	Untersuchungsergebn. der Med. Klinik Univ. Marburg
Gesamt-Lipide	400 - 700	500 - 800
Gesamt-Fettsäuren	190 - 450	250 - 380 (als Ölsäure)
Neutralfette	0 - 200	30 - 150 (als Triolein)
Gesamt-Cholesterin	150 - 260	160 - 230

	THANNHAUSER (nach (26))	Untersuchungsergebn. der Med. Klinik Univ. Marburg
Freies Cholesterin	30 - 35 %	
Verestertes Cholesterin	70 - 75 %	68 - 75 %
Lipoidphosphor	6 - 10	6,4 - 10
Phosphatide	150 - 260	160 - 250
Sphingomyelin	10 - 30	
Lecithin	150 - 230	
Kephalin	0 - 20	

Tab. 1. Normwerte der Serumfettfraktionen (mg %)

Mit zunehmendem Lebensalter ergibt sich im Mittel ein Anstieg der Serumfettwerte (Tab. 2).

Alter	M ± σ 17- bis 25jähr.	46- bis 70jähr.
Gesamtfett	506	637
Neutralfette (als Triolein)	91 ± 30,9	110 ± 10,1
Gesamt-Fettsäuren (als Ölsäure)	282 ± 28,9	360 ± 27,7
Gesamt-Cholesterin	176 ± 27,8	209 ± 29,1
Cholesterin-Ester (% des Ges.-Chol.)	74 ± 3,2 %	71 ± 3,2 %
Phosphatide	180 ± 26,8	250 ± 27,7
Lipoidphosphor	7,08 ± 1,07	10 ± 1,08
Phosphatidfettsäuren	102 ± 15,2	142 ± 15,5

Tab. 2. Normwerte (mg%) in Altersklassen (nach EGGSTEIN (26))

Die Serumlipoide zeigen neben der Alters- eine Geschlechtsabhängigkeit (1, 42, 63, 70, 75, 142). Bei Männern bleiben Cholesterin und Phosphatide bis etwa zum 20. Lebensjahr konstant. Es folgt ein rasches Ansteigen bis etwa zum 32. Jahr, danach langsameres Ansteigen bis etwa zum 60. Jahr und Wiederabfall. Bei Frauen bleiben die Werte fast konstant bis zum 32. Jahr, um danach erst allmählich, besonders mit der Menopause, anzusteigen und etwa ab dem 60. Jahr wieder abzufallen. Auch die Neutralfette zeigen einen altersbedingten Anstieg und Abfall. Mit 60 Jahren werden bei Männern und Frauen etwa gleiche Werte erreicht. GOLDBLOOM (41) bezeichnet die Jahre von 60 bis 75 als "Schwellenalter", weil hier offenbar eine Umkehrung der biochemischen Prozesse im Organismus erfolgt.

Alter in Jahren	Serum-Cholesterin mg%						Serum-Phospholipoide mg%					
	Männer			Frauen			Männer			Frauen		
	No.		$\sigma(\bar{x})$	No.		$\sigma(\bar{x})$	No.		$\sigma(\bar{x})$	No.		$\sigma(\bar{x})$
18 - 22	22	185,2	11,76	24	192,6	8,78	20	217,0	13,4	21	243,7	9,35
23 - 27	16	194,5	9,74	40	201,9	6,27	16	249,4	12,99	38	249,0	7,33
28 - 32	38	243,1	8,02	50	200,1	4,6	34	285,3	8,71	45	241,4	4,56
33 - 37	53	231,0	6,14	72	206,9	4,52	45	270,0	6,63	67	255,0	4,24
38 - 42	57	246,9	6,11	64	224,5	4,94	49	289,4	5,93	61	270,2	4,46
43 - 47	77	237,2	5,30	56	238,9	6,93	61	280,9	6,47	50	275,2	6,22
48 - 52	63	238,8	5,73	34	249,5	9,13	47	287,5	8,43	31	290,9	7,79
53 - 57	45	239,7	7,43	28	285,8	8,38	41	282,8	8,75	26	313,7	9,91
58 - 62	34	236,2	9,08	20	263,8	14,82	30	275,3	9,45	18	298,3	11,84
63 - 67	19	249,7	13,05	14	259,9	-	19	298,4	11,19	14	317,1	-
68 - 74	6	242,5	-	3	241,8	-	6	279,8	-	3	279,3	-

Tab. 3 Altersabhängigkeit von Serumcholesterin (Methode nach SPERRY und SCHÖNHEIMER) und Phospholipoiden (Methode nach FISKE - SUBARROW, Modifikation nach SPERRY) bei gesunden Versuchspersonen, ausgewertet nach ADLERSBERG und Mitarb. (1)

Lipämie eine mit sichtbarer Trübung einhergehende Vermehrung der Neutralfette im Serum, tritt auf, wenn die Neutralfette um das Drei- bis Vierfache erhöht sind. Daneben sind das Verhältnis von Phosphatiden zu Cholesterin und der Gesamteiweißgehalt wichtig. Normalerweise beträgt der Cholesterin-Phosphatid-Quotient etwa 1, bei 21-30jährigen $1,07 \pm 0,023$, bei 51-70jährigen $1,21 \pm 0,027$ (24).

Im Alter ändert sich das Verhältnis von Cholesterin und Phospholipoiden etwas, da der Cholesterin-Gehalt schneller ansteigt. Bei Arteriosklerotikern liegt der Quotient auch über 1.

Als Normwert (Tab. 2) wurde den Berechnungen in der vorliegenden Arbeit für die jeweilige Serumfettfraktion der von EGGSTEIN (26) angegebene Mittelwert $M \pm \sigma$, umgerechnet auf $M \pm \sigma_M$, zugrunde gelegt. Der Mittelwert, definiert durch die "Standardabweichung des Mittelwertes" ($Sigma_M$) von 5 Jahre (bei Männern) und/oder 10 Jahre (bei Frauen) umfassenden Altersgruppen, wurde errechnet nach der Formel $M \pm \sigma_M$.

$$\sigma^2 = \frac{\sum x^2 - M \times \sum x}{N - 1} ; \qquad \sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

Die Berechnung der statistischen Differenzen erfolgte nach

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma M_1^2 + \sigma M_2^2}} ;$$

P = entsprechend dem Freiheitsgrade

Um zufallsbedingte Schwankungen des geringen Materials auszuschließen, wurden einige Ergebnisse statistisch mit der sog. mittleren Abweichung eines Wirkungsprozentsatzes ($= \sigma_p$) gesichert:

Formel a

$$\sigma_p = \pm \sqrt{\frac{p \times q}{N}} ;$$

P = Prozentsatz der positiven Fälle,
q = 100 - p.
N = Zahl der Fälle.

Differenzen wurden errechnet:

Formel b

$$\sigma_{Diff} = \sqrt{\sigma_{p_1}^2 + \sigma_{p_2}^2}$$

Eine echte Differenz liegt vor, wenn $p_1 - p_2$ größer als $3 \times \sigma_{Diff}$ ist.

Die Signifikanz der Differenz wurde errechnet:

Formel c

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma_{p_1}^2 + \sigma_{p_2}^2}}$$

P = entsprechend dem Freiheitsgrade.

III. KRANKENGUT

1. ERFASSUNG

Als Grundlage für die statistische Auswertung der Beziehungen zwischen Herzinfarkt und Blutfettgehalt dient das Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg, des Sanatoriums Fürstenhof in Bad Wildungen und des Sanatoriums Küppelsmühle in Bad Orb/Spessart. Die Gesamtzahl der Beobachtungen beläuft sich auf 356, wovon 236 dem Marburger, 25 dem Orber und 95 dem Wildunger Krankengut entnommen sind. Die Patienten der Kurheime wurden nur berücksichtigt, soweit Serumfettbestimmungen vorlagen.

Zusätzlich beziehen sich die Auswertungen auf Geschlecht, Alter, Beruf, anamnestisch angegebene Beschwerden und Vorkrankheiten, klinischen Allgemeinbefund, Blutdruck, EKG und Augenhintergrundsveränderungen. Das gesamte Material wird nach Geschlecht und Altersgruppen, die jeweils 5 oder 10 Jahre umfassen, aufgeteilt, bei einzelnen Auswertungen nach Kliniks- und Sanatoriumsfällen gegliedert.

Vom 1.1.1954 bis zum 30.6.1961 kamen in der Marburger Universitätsklinik 364 Patienten mit frischem, älterem oder rezidivierendem Herzinfarkt zur Aufnahme; bei 236 von ihnen wurden Serumfettbestimmungen durchgeführt. Bei den Sanatoriumsfällen lag der Infarkt meist ein Jahr oder länger zurück.

Die 120 Patienten, deren Serumfettbestimmungen ausgewertet werden konnten, gehören dem mittleren Lebensalter an, 27 % zur Altersgruppe von 25 - 44 Jahren, 57 % zur Altersgruppe von 45 - 54 Jahren.

Bei der Betrachtung "Infarkt - Blutfettgehalt" wurden nur die Fälle herangezogen, bei denen der Infarkt mindestens 6 Wochen oder länger (bei alten Infarkten z.B. Monate und Jahre) zurücklag. Solche mit sekundären Hyperlipidämien (z.B. Diabetes mellitus, Hepatitis, Cirrhosis hepatis, Nephrose, Hypothyreose) wurden nicht berücksichtigt.

2. INFARKTHÄUFIGKEIT

Die vielerorts beobachtete Zunahme der Herzinfarkte in den letzten Jahren läßt sich auch am Krankengut der Medizinischen Klinik Marburg ablesen (Tab.4). Waren 1954 unter 3569 Patienten 24 mit Herzinfarkt (0,67 %), so ergibt sich für 1960 eine Relation von 3953 : 85 (2,15 %). Die Zahl der mit Herzinfarkt eingewiesenen Patienten hat sich damit 1960 gegenüber 1954 mehr als verdreifacht (Abb.2). Auch für das 1. Halbjahr 1961 liegt die Infarkthäufigkeit über

2 %. Diese prozentuale Steigerung beruht nicht nur auf verbesserter Diagnostik und der Umstellung von häuslicher auf klinische Behandlung.

Jahr	Gesamtkrankengut Marburg	Herzinfarktfälle	in %	Klin. Häufigk.
1954	3569	24	0,67 ± 0,14	0,77
1955	3787	33	0,87	
1956	3983	41	1,03	0,98
1957	3882	36	0,93	
1958	3720	48	1,26	1,45
1959	3920	63	1,60	
1960	3953	85	2,15 ± 0,23	

Tab. 4. Häufigkeit der Herzinfarktkranken (alte und frische Infarkte) unter den Aufnahmen in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg.

Statistische Berechnung:
Infarkthäufigkeit -Mittelwerte und stat. Grundwert

	1960	1954	
Prozentsatz:	2,15 %	0,67 %	
Mittlere Abweichung	0,23	0,14	Formel a
Mittlere Streuung	$0,23^2$	$0,14^2$	
t	5,5		Formel
P	0,0001		b + c

Für 1954 ergibt sich damit gegenüber 1960 eine signifikante Steigerung (t = 5,5; P = 0,0001).

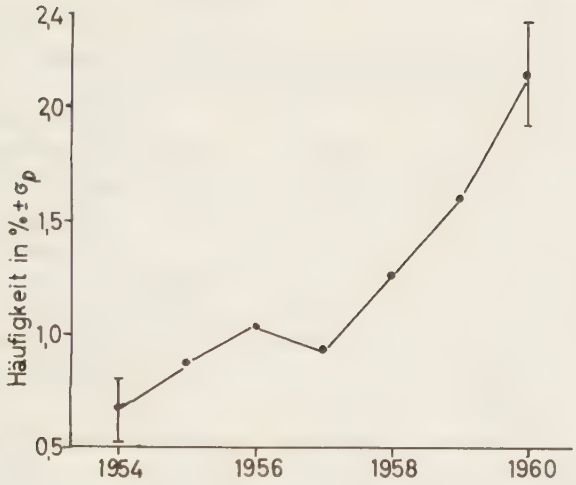

Abb. 2. Zunahme der Infarkthäufigkeit im Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Marburg.

3. GESCHLECHTSVERTEILUNG UND LEBENSALTER

Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 301 : 63 (82 % zu 18 %). Das Durchschnittsalter bei Infarkteintritt lag für die Männer bei 57,7 (27 - 81) Jahren, für die Frauen bei 66,3 (44 - 81) Jahren, für beide Geschlechter bei 59,2 Jahren im Mittel.

Von den 128 Patienten mit Infarkten, bei denen keine Serumfettbestimmungen durchgeführt wurden, starben 60 (47 %) noch vor diagnostischen Maßnahmen; von den 236 mit Fettbestimmungen 34 (14,4 %), so daß sich eine Gesamtletalität von 94 (25,8 %) ergibt.

Bei den weiteren Untersuchungen sind nur die Daten der 236 Patienten berücksichtigt, deren Serumfettwerte bestimmt wurden.

Die Aufgliederung der Fälle nach Alter und Geschlecht ergibt dabei ein etwa sechsfaches Überwiegen der Männer und ein im Mittel etwa 10 Jahre später eintretendes Infarktereignis bei den Frauen (Tab. 5.). Die Vorderwandinfarkte mit 58,9 % und die Hinterwandinfarkte mit 36,4 % stellen den weitaus größten Anteil am Gesamtkrankengut.

Verteilung der Infarktpatienten nach Alter und Geschlecht:

Alter Jahre	Männer	Frauen	Männer : Frauen
unter 35	4	-	4 : 0
35 - 39	7	-	7 : 0
40 - 49	45	2	23 : 1
50 - 59	79	7	11 : 1
60 - 69	51	18	3 : 1
über 70	16	7	2 : 1
	202	34	6 : 1

Tab. 5. Absolute Verteilung nach Alter und Geschlecht.

202 Männer = 100 %
34 Frauen = 100 %

Alter	u. 35	35-39	40-49	50-59	60-69	70-79	ü. 80
M. %	2 %	3,5 %	22,2 %	39,2 %	25,1 %	7 %	1 %
F. %			6 %	20,5 %	53 %	14,7 %	8,3 %

Tab. 6. Prozentuale Verteilung nach Alter und Geschlecht.

4. ZUSÄTZLICHE ERKRANKUNGEN

Im Krankengut der Marburger Medizinischen Universitätsklinik (236 Fälle) finden sich 174 Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen (Tab. 7):

Hypertonie (davon 14 Diabetiker)	83	= 35,10 %
Diabetes mellitus	20	= 8,46 %
ess. Hyperlipämie	1	= 0,42 %
Gicht	1	= 0,42 %
Endangiitis obliterans	2	= 0,84 %
Rheumat. Erkrankungen	8	= 3,39 %
Allergische Exantheme	5	= 2,11 %
Lebererkrankungen	12	= 5,08 %
Cholelithiasis (Op.)	2	= 0,84 %
Lunge (Asthma, Emphysem 6; Silikose 4; Tuberkulose 4)	14	= 5,92 %
Niere (Nephrolithiasis 3; Kimmelstiel-Wilson 2)	8	= 3,39 %
Maligne Tumoren	4	= 1,69 %
Lues III	1	= 0,42 %
Polyzythämia vera	3	= 1,27 %
Polyglobulie	2	= 0,84 %
Spondylarthritis deformans	8	= 3,39 %

Tab. 7. Erkrankungen außer Herzinfarkt.

Die Hypertonie (112), die bei weitem häufigste Begleitkrankheit, ist als ein disponierender Faktor für die Entstehung der Arteriosklerose bekannt. Als Grenzwert gilt 140 mmHg systolischer, über 90 mmHg diastolischer Druck. 62 % der weiblichen und 33,8 % der männlichen Infarktkranken sind nach dieser Definition Hypertoniker.

Im Hinblick auf alimentäre Fakten war das Körpergewicht in Relation zur Körperlänge und zum Lebensalter von Interesse:

	Untergewicht					Übergewicht				
Fälle	unter 20 kg	-20 / -15	-15 / -10	-10 / - 5	- 5 / - 0	+ 0 / + 5	+ 5 / +10	+10 / +15	+15 / +20	über 20 kg
fr. Inf. 92 Fälle	2	2	3	9	18	22	16	13	3	4
alte I. 175 F.	3	4	6	10	19	40	28	25	19	21
fr. Inf. in %	2,2	2,2	3,2	9,8	19,5	23,9	17,4	14,1	3,3	4,4
								39,2%		
									21,8%	
alte I. in %	1,7	2,3	3,4	5,7	10,9	22,9	16	14,2	10,9	12
								53,1%		
									37,1%	
Ges. 267 F.	5	6	9	19	37	62	44	38	22	25
267 F. = 100%	1,9	2,3	3,3	7,1	13,8	23,4	16,5	14,2	8,2	9,3
									31,7%	

Tab. 8. Gewichtsverhältnisse bei Infarktkranken

Da nach Herzinfarkten bei vielen Patienten eine Gewichtsverminderung angezeigt ist, wurden die Daten der Patienten mit frischem und altem Infarkt getrennt betrachtet.
48,2 % haben ein Übergewicht von mehr als 5 kg.

5. RAUCHEN

Bei der katamnestischen Erfassung der Raucher ergaben sich für Orb / Wildungen folgende Daten:

vor Infarkt waren	Nichtraucher	mäßige[+)] Raucher	starke[+)] Raucher	anamn. ungewiß
112 Männer	4	12	41	55
8 Frauen	3	1	4	-
120	7 (5,8%)	13 (10,9%)	45 (37,5%)	55 (45,8%)

Von 65 Patienten lagen eindeutige anamnestische Angaben über die Rauchgewohnheiten vor. Dabei ergeben sich folgende Daten für die Raucher unter den Infarktpatienten vor dem Infarkt:

65 = 100%	10,8%	20 %	69,2%	-

Tab. 9 Anteil der Raucher an Infarktkranken ([+)] mäßig = bis 10 Zigaretten je Tag, [+)]stark = über 10 Zigaretten je Tag)

IV. BLUTFETTE UND KORONARINFARKT

1. SERUMFETTBESTIMMUNGEN NACH GESCHLECHT UND ALTERSGRUPPEN

Jahre	Ges.-Fettsäuren	Ges.-Cholesterin	Chol.-Ester%	Phosphatide	Neutralfette
Norm 30 Ges. 46 - 70 jährige (EGGSTEIN)	369 ± 5,05	209 ± 5,31	71 ± 0,58	250 ± 5,05	110 ± 1,8
27	334	188	72	147	156 Inf.20.8.; Fettb.30.
34	706	264	74	300	387 Inf.10.7.; Fettb.14.
35-39	489 ± 31	245 ± 14,6	65 ± 3,4	267 ± 16,5	186,5 ± 21,5
40-44	499 ± 9	254 ± 6,7	67,5 ± 3	260 (1)	218 (1)
45-49	578 ± 21,6	260,3 ± 9,3	68,8 ± 3,2	263,8 ± 9	260,2 ± 18,3
50-54	486 ± 23	247,4 ± 7,6	74 ± 9	263 ± 13	204 ± 18
55-59	441 ± 37	245,6 ± 15	69 ± 1,5	248,5 ± 15	199 ± 5
60-64	435 ± 30	245,6 ± 10	69 ± 1,2	238 ± 13	184,3 ± 30
65-69	385 ± 40	220 ± 15,6	69 ± 1,5	224 ± 28,5	145,3 ± 19
ü. 70	337 ± 54	206 ± 15,3	70 ± 1,8	229 ± 24	98 ± 22

Tab. 10. Marburger Krankengut:
Serumfettwerte ($M \pm \sigma_M$) für männliche Koronarinfarktpatienten, geordnet nach Alter;
Angabe in mg %.

Alter	Ges.-Fettsäuren	Ges.-Cholesterin	Chol.-Ester%	Phosphatide	Neutralfette
Norm 30 Ges. 46 - 70 jährige (EGGSTEIN)	369 $\pm$ 5,05	209 $\pm$ 5,31	71 $\pm$ 0,58	250 $\pm$ 5,05	110 $\pm$ 1,8
40 - 49	526 $\pm\frac{}{2}$ 104	294 $\pm\frac{}{2}$ 70	71,5 $\pm\frac{}{2}$ 0,5	303 $\pm\frac{}{2}$ 23,2	193,5 $\pm\frac{}{2}$ 52,6
50 - 59	550,5 $\pm\frac{}{7}$ 25,3	253 $\pm\frac{}{8}$ 13,5	69 $\pm\frac{}{8}$ 0,5	296 $\pm\frac{}{7}$ 12	245 $\pm\frac{}{7}$ 17,2
60 - 69	530 $\pm\frac{}{6}$ 51,6	233,5 $\pm\frac{}{15}$ 11,4	68 $\pm\frac{}{15}$ 0,9	287 $\pm\frac{}{6}$ 14	180 $\pm\frac{}{5}$ 3,5
ü. 70	450,5 $\pm\frac{}{2}$ 0,5	233 $\pm\frac{}{7}$ 10,5	69,5 $\pm\frac{}{7}$ 2,3	271,6 $\pm\frac{}{3}$ 25,5	163,5 $\pm\frac{}{2}$ 17,5

Tab. 11. Marburger Krankengut:
Serumfettwerte ($M \pm \sigma_M$) für weibliche Koronarinfarktpatienten, geordnet nach Alter;
Angabe in mg %.

Alter	Ges.-Fettsäuren	Ges.-Cholesterin	Chol.-Ester%	Phosphatide	Neutralfette
Norm 30 Ges. 46 - 70 jährige (EGGSTEIN)	369 ± 5,05	209 ± 5,31	71 ± 0,58	250 ± 5,05	110 ± 1,8
Männer					
27	672	331	81	285	305
30 - 34	466 $\pm_{5}$ 61,7	259 $\pm_{5}$ 11,5	73,6 $\pm_{5}$ 1,1	281 $\pm_{5}$ 10	161,2 $\pm_{5}$ 36,3
35 - 39	452 $\pm_{8}$ 27,4	259 $\pm_{8}$ 2	75,4 $\pm_{8}$ 0,5	262,5 $\pm_{7}$ 17	152,3 $\pm_{7}$ 24
40 - 44	459 $\pm_{18}$ 24	236,5 $\pm_{18}$ 10	74,4 $\pm_{18}$ 0,9	254,3 $\pm_{17}$ 29,4	192 $\pm_{17}$ 18,2
45 - 49	497 $\pm_{27}$ 26,8	277,3 $\pm_{30}$ 12	75,4 $\pm_{30}$ 3	283 $\pm_{25}$ 25	174,2 $\pm_{25}$ 21,7
50 - 54	483,3 $\pm_{21}$ 23,6	256,3 $\pm_{26}$ 11	74,7 $\pm_{24}$ 2,2	267,3 $\pm_{21}$ 12,1	168,8 $\pm_{21}$ 21,3
55 - 59	413 $\pm_{7}$ 26	268,6 $\pm_{8}$ 17,8	73,4 $\pm_{8}$ 0,3	258 $\pm_{7}$ 23,4	105 $\pm_{7}$ 19,8
60 - 64	596	368	76	322	198
Frauen					
45 - 49 2 50 - 54 2 60 - 64 1	477 $\pm_{5}$ 33,6	254 $\pm_{5}$ 20,7	74,0 $\pm_{5}$ 0,8	306,6 $\pm_{5}$ 30	163 $\pm_{5}$ 28,6

Tab. 12. Krankengut der Sanatorien Bad Orb und Wildungen:
Serumfettwerte ($M \pm \sigma_M$) für männliche und weibliche Koronarinfarktpatienten, geordnet nach Alter; Angaben in mg %.

Alter	Ges.-Fettsäuren	Ges.-Cholesterin	Chol.-Ester%	Phosphatide	Neutralfette
27	334	188	72	147	156
27	672	331	81	285	305
30 - 34	$516,8 \pm \frac{23,5}{6}$	$259,6 \pm \frac{6}{6}$	$73,6 \pm \frac{1,3}{6}$	$284 \pm \frac{17,4}{6}$	$199 \pm \frac{48}{6}$
35 - 39	$459,5 \pm \frac{22,6}{10}$	$254,7 \pm \frac{14,2}{13}$	$71,9 \pm \frac{1,6}{13}$	$267,6 \pm \frac{6,8}{9}$	$159,9 \pm \frac{19,3}{9}$
40 - 49	$510,6 \pm \frac{15,6}{68}$	$258,5 \pm \frac{5,6}{85}$	$70,9 \pm \frac{1,9}{85}$	$268,4 \pm \frac{5,8}{67}$	$207 \pm \frac{12,4}{63}$
50 - 59	$466 \pm \frac{14,8}{69}$	$251,4 \pm \frac{5,6}{87}$	$72,9 \pm \frac{3,8}{87}$	$260,8 \pm \frac{6,6}{67}$	$187,7 \pm \frac{10,5}{64}$
60 - 69	$412,1 \pm \frac{25}{15}$	$234,2 \pm \frac{9,9}{30}$	$69 \pm \frac{1,3}{30}$	$232 \pm \frac{24,7}{15}$	$169 \pm \frac{19}{4}$
ü. 70	$337 \pm \frac{54}{4}$	$206 \pm \frac{15,3}{9}$	$70 \pm \frac{1,8}{9}$	$229 \pm \frac{24}{4}$	$98 \pm \frac{22}{4}$
gesamt 35 - 70	$476 \pm \frac{9,7}{166}$	$250 \pm \frac{3,5}{224}$	$71,5 \pm \frac{1,7}{224}$	$262 \pm \frac{3,7}{162}$	$186,8 \pm \frac{7,2}{155}$
Norm 46 - 70jähr. (EGGSTEIN)	$369 \pm \frac{5,05}{30}$	$209 \pm \frac{5,31}{30}$	$71 \pm \frac{0,58}{30}$	$250 \pm \frac{5,05}{30}$	$110 \pm \frac{1,8}{30}$
Zw. Inf.u. Norm sign.Diff. (t)	9,79	6,4	0,27	1,9	10,3
P	0,001	0,001	0,8	0,05	0,001

Tab. 13. Krankengut aus Marburg, Bad Orb, Bad Wildungen:
Serumfettwerte ($M \pm \sigma_M$) für männliche Koronarinfarktpatienten, geordnet nach Alter;
Angaben in mg %.

Alter	Ges.-Fettsäuren	Ges.-Cholesterin	Chol.-Ester%	Phosphatide	Neutralfette
40 - 49	491 $\pm_{4}$ 62,5	268 $\pm_{4}$ 32,5	72,2 $\pm_{4}$ 0,9	295 $\pm_{4}$ 24,3	175 $\pm$ 29,3
50 - 59	547 $\pm_{9}$ 19,4	255,8 $\pm_{10}$ 1,3	70,4 $\pm_{10}$ 1,5	307,4 $\pm_{9}$ 16,5	222 $\pm_{9}$ 31,5
60 - 69	530 $\pm_{7}$ 51,6	233,5 $\pm_{15}$ 11,4	68 $\pm_{15}$ 0,9	287 $\pm_{6}$ 14	180 $\pm_{5}$ 3,5
ü. 70	450,5 $\pm_{2}$ 0,5	233 $\pm_{7}$ 10,5	69,5 $\pm_{7}$ 2,3	271,6 $\pm_{3}$ 25,5	163,5 $\pm_{2}$ 17,5
gesamt 40 bis ü. 70 J.	522,3 $\pm_{21}$ 19,8	243,2 $\pm_{36}$ 7,4	69,6 $\pm_{36}$ 0,65	299,2 $\pm_{22}$ 5,03	196 $\pm_{20}$ 15,7
Norm 46-70jähr. (EGGSTEIN)	369 $\pm_{30}$ 5,05	209 $\pm_{30}$ 5,31	71 $\pm_{30}$ 0,58	250 $\pm_{30}$ 5,05	110 $\pm_{30}$ 1,8
zw. Inf. u. Norm sign. Diff. (t)	7,5	3,76	1,6	6,93	5,47
P	0,001	0,001	0,1	0,001	0,001

Tab. 14. Krankengut aus Marburg, Bad Orb, Bad Wildungen:
Serumfettwerte ($M \pm \sigma_M$) für weibliche Koronarinfarktpatienten, geordnet nach Alter;
Angaben in mg %.

Graphische Gegenüberstellung der Blutfettwerte von Normalen (Männern und Frauen, 46 bis 70 Jahre) (nach EGGSTEIN (26)) und Myokardinfarktpatienten (zu Tab. 13 - Männer, 35-70 Jahre -; zu Tab. 14 - Frauen, 40-70 Jahre).

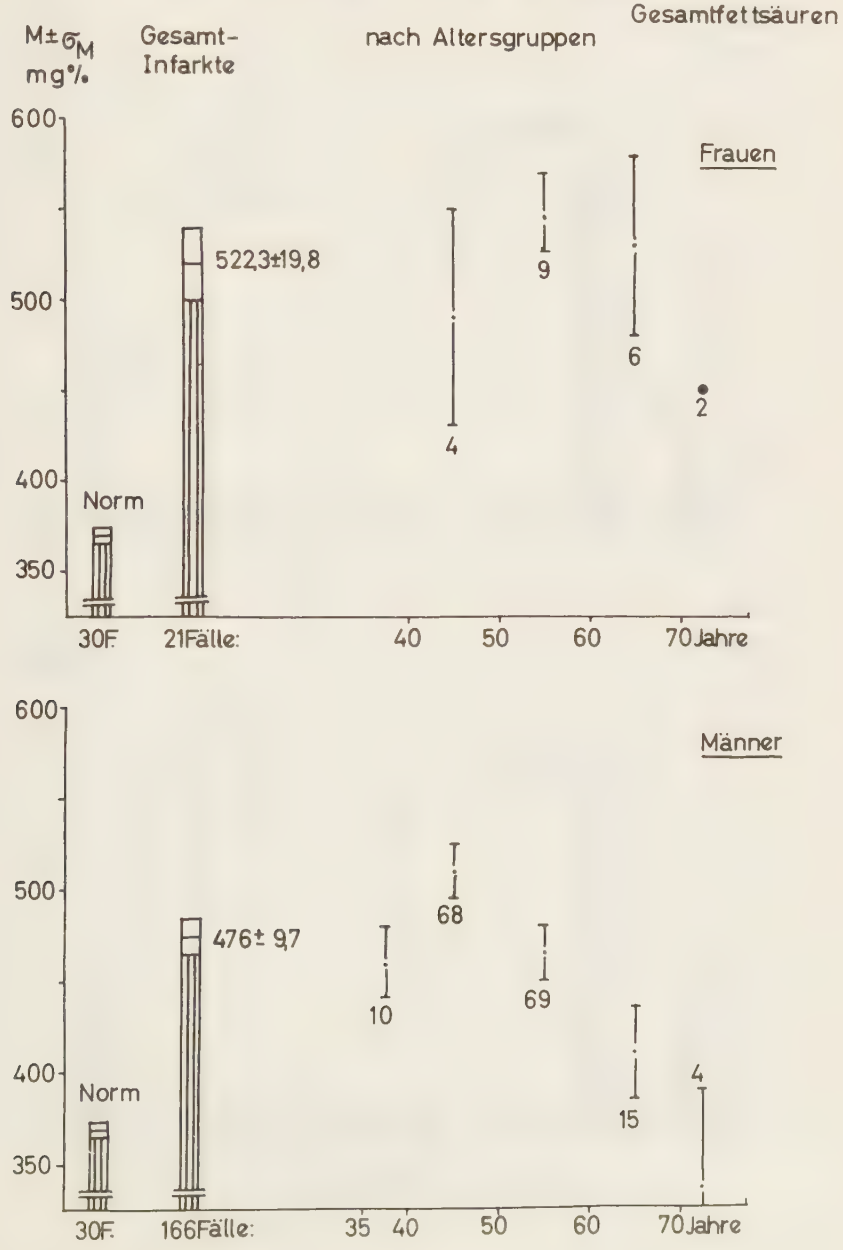

Abb. 3 Gesamtfettsäuren im Serum (mg %)

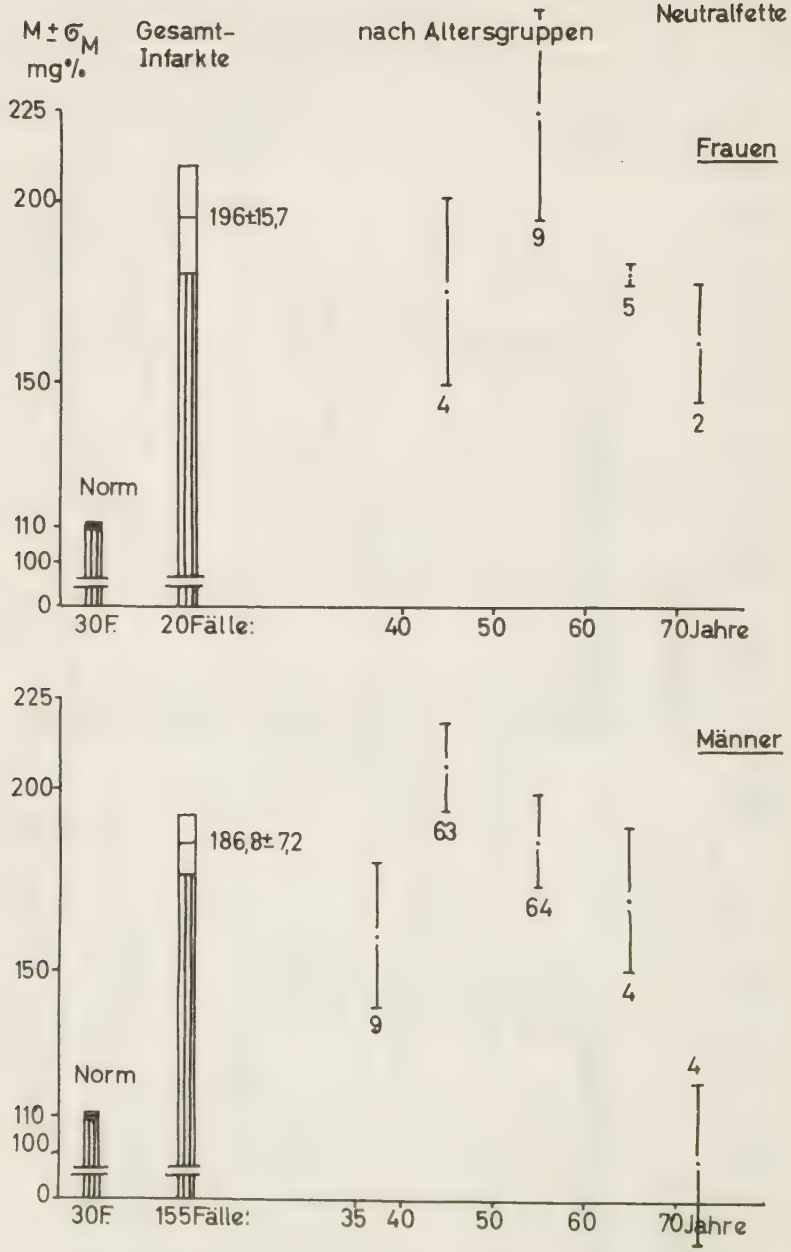

Abb. 4. Neutralfette im Serum (mg %)

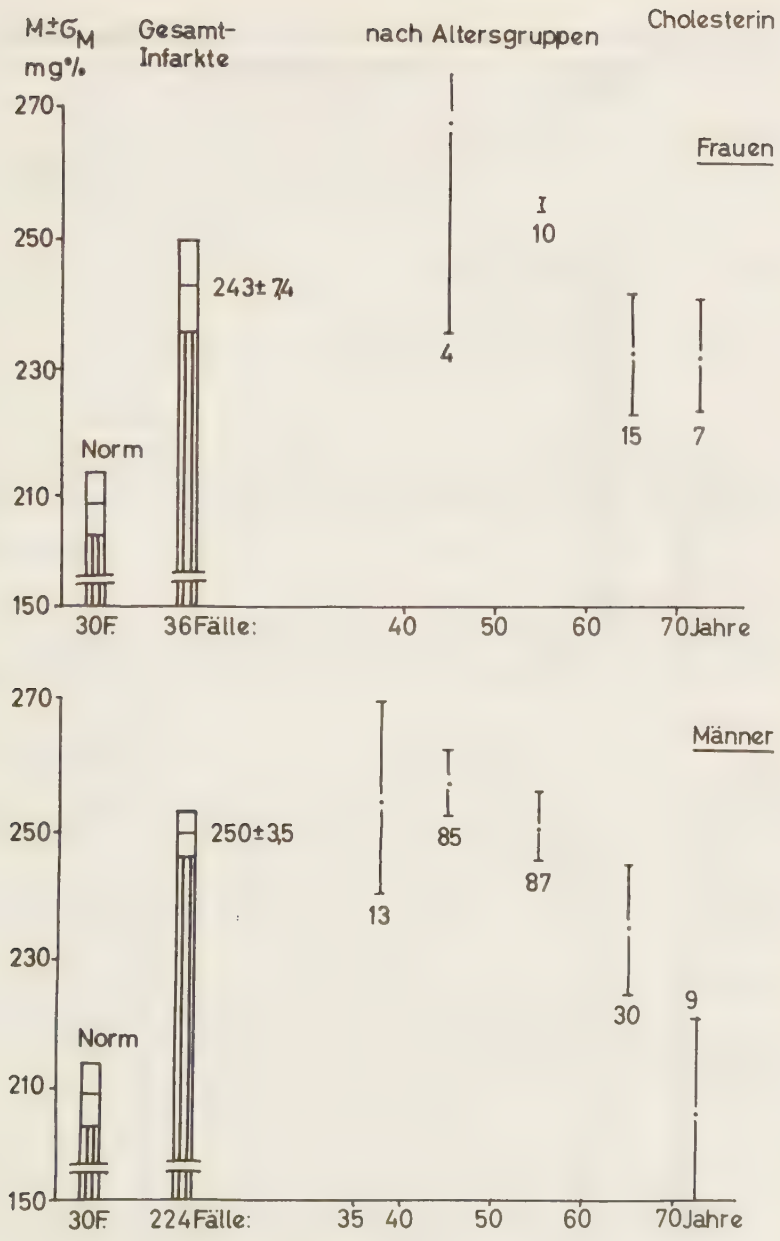

Abb. 5. Cholesterinwerte im Serum (mg %)

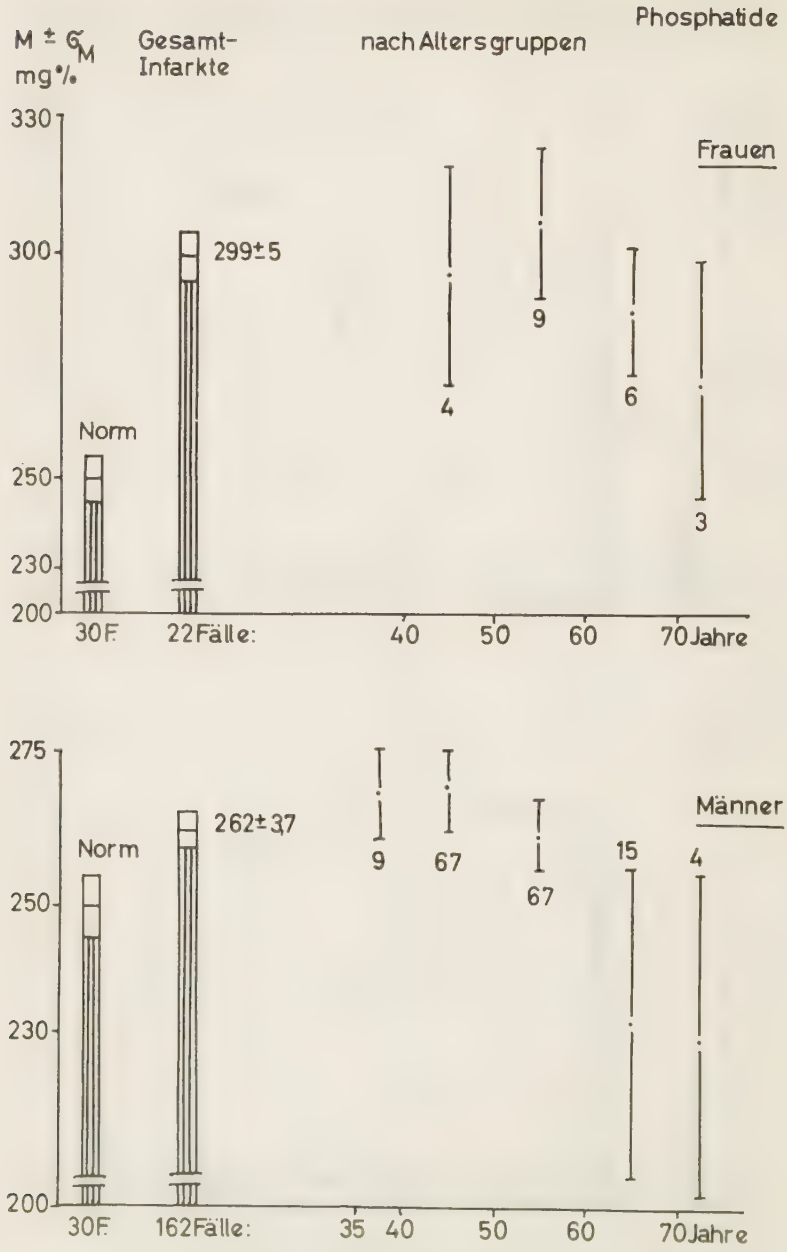

Abb. 6. Phosphatidwerte im Serum (mg %)

Die Betrachtung der Serumfettwerte der Myokardinfarktpatienten ergibt, daß zwar der Alterseffekt auf den Fettspiegel noch ersichtlich ist, aber die Mittelwerte deutlich in pathologischen Bereich gerückt sind.

Bei den Marburger Patienten liegen die Serumfettwerte der Männer (Tab. 10) der Altersgruppe 45-49 Jahre am höchsten:

Cholesterin $M \pm \sigma_M$ $260,3 \pm_{30} 9,3$ mg % ;

Neutralfette $M \pm \sigma_M$ $260,2 \pm_{20} 18,3$ mg % .

Hinsichtlich der Normwerte (EGGSTEIN) ergibt sich eine deutliche Differenz,

für Cholesterin: $t = 4,9$; $P => 0,001$;
für Neutralfette: $t = 8,1$; $P => 0,001$.

Bei den Frauen (Tab. 11) ist (durch geringeres Zahlenmaterial bedingt) die Aussage schwieriger. Die Werte der acht 50-59jährigen Patientinnen liegen für:

Cholesterin $M \pm \sigma_M$ $253,0 \pm_8 13,5$ mg % ;

Neutralfette $M \pm \sigma_M$ $245,0 \pm_7 17,2$ mg % .

Gegenüber den Normwerten ergibt sich eine Differenz,

für Cholesterin: $t = 3,03$; $P => 0,01$;
für Neutralfette: $t = 7,74$; $P => 0,001$.

Bei den Serumfettbestimmungen der Sanatoriumsfälle (Tab. 12) finden sich ähnliche Werte. Bei der Altersaufgliederung, die Gruppen von 5 Jahren umfassen, ergeben sich die höchsten Werte für Neutralfette in der Gruppe der 40-44jährigen, für die gesamtveresterten Fettsäuren, Phosphatide und Gesamtcholesterin in der Gruppe der 45-49jährigen.

In Tab. 13 wurden alle Serumfettbestimmungen der männlichen Patienten von Marburg, Bad Orb und Bad Wildungen zusammen berechnet.
Bei der Gegenüberstellung der Gesamtwerte (35 - über 70jährige) der Infarktpatienten und den Normwerten ergeben sich wieder signifikante Unterschiede:

für die gesamtveresterten Fettsäuren $t = 9,79$; $P => 0,001$;
für Neutralfette $t = 10,3$; $P => 0,001$;
für Gesamtcholesterin $t = 6,4$; $P => 0,001$.

Bei den Serumfettwerten der Frauen (Tab. 14) zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den ermittelten eigenen und den Normwerten:

für die gesamtveresterten Fettsäuren	$t = 7,5$; $P = > 0,001$;
für die Neutralfette	$t = 5,47$; $P = > 0,001$;
für Gesamtcholesterin	$t = 3,76$; $P = > 0,001$;
für Phosphatide	$t = 6,93$; $P = > 0,001$.

Bei den Männern ist der Unterschied zwischen dem errechneten und dem Normwert der Phosphatide nicht signifikant,

$t = 1,9$; $P = 0,005$.

Die Cholesterinester wurden nur in ihrem prozentualen Anteil vom Gesamtcholesterin berechnet. Diese prozentuale Verteilung ist gleichgeblieben. Auch ihr Anteil ist entsprechend dem Gesamtcholesterin gegenüber der Norm signifikant erhöht.

Es konnten nur die Gesamtwerte einander gegenübergestellt werden, da, methodisch bedingt, für die gesamtveresterten Fettsäuren, Neutralfette und Phosphatide keine Daten für äußerlich gesunde, in Altersgruppen aufgeteilte Personen gefunden wurden (s. Abb. 3-6).

Nur bei 32 % der Marburger Fälle liegt Cholesterin im Bereich der Norm, wenn als obere Grenze 220 mg % gerechnet wird; 21,4 % zeigen Werte zwischen 220 und 250 mg %; eindeutig pathologische Werte wurden bei 46,3 % (über 250 mg %) festgestellt.

Für die Neutralfette ergeben sich ähnliche Relationen, 30 % normale Werte, 17 % zwischen 150 und 200 mg %, 53 % über 200 mg %.

Bei den Sanatoriumsfällen war auffällig, daß bei 49 % die Neutralfettwerte im Normbereich lagen.

Unter den 356 Patienten waren 17 Männer und 6 Frauen, die am Herzinfarkt erkrankt waren und an einem Diabetes mellitus litten.

Soweit Schlußfolgerungen aus diesem geringen Material möglich sind, fällt auf, daß die Serumcholesterinwerte in etwa 75 % dieser Fälle gegenüber 67 % und 77 % im übrigen Material erhöht sind und daß sie sich von der Relation, wie sie bei den Koronarinfarktpatienten ohne Diabetes vorliegt, kaum unterscheiden.

Der Anteil der Serumneutralfettwerte ist in allen Fällen von Diabetikern erhöht.

Fälle	Cholesterin			Neutralferte		
Inf. pat. ohne Diab. m.	Norm -220 mg %	220- 250 mg %	über 250 mg %	Norm -150 mg %	150- 200 mg %	über 200 mg %
Marburg 144 Männer=100 %	34,7 %	20,1 %	45,2 %	33 %	16 %	51 %
20 Frauen = 100 %	15 %	30 %	55 %	8,3 %	25 %	66,7 %
Ges. 164 = 100 %	32,3 %	21,4 %	46,3 %	30 %	17 %	53 %
		67,7 %			70 %	
Sanat. Ges. 117 = 100 % (8 Fr.)	23 %	21,3 %	55,7 %	49 %	15,5 %	35,5 %
		77 %			51 %	
Inf. pat. mit Diab. m. Ges. 21 = 100 %	23,8 %	23,8 %	52,4 %	-	(3 F.) 30 %	(7 F.) 70 %
		76,2 %				

Tab. 15. Prozentuale Verteilung der Serum-Cholesterin- und -Neutralfettwerte.

2. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN AUGENHINTERGRUNDSVERÄNDERUNGEN UND SERUMCHOLESTERINWERTEN

Bei fast allen Infarktpatienten der Marburger Klinik wurde der Augenhintergrund untersucht und der Befund je nach Schwere in folgende vier Gruppen (nach SAUTTER (100)) gegliedert:

I. Kranke mit altersentsprechendem Augenhintergrund
II. Kranke mit "Fundus arterioscleroticus"
III. Kranke mit Zentralarterienembolie und Zentralvenenthrombose und Maculadegeneration
IV. Kranke mit Retinopathia hypertensiva maligna.

Unter den drei Frauen der Altersgruppe 60 - 69 Jahre mit Fundus arterioscleroticus war eine mit einer essentiellen Hyperlipämie.

Es fällt auf, daß bei den Koronarinfarktpatienten (Marburg) mit altersentsprechendem Fundus oculi (s. Tab. 16) die Serumcholesterinwerte sich um die obere Normgrenze bewegen, bei den Patienten mit Fundus arteriosclerotic us die Werte deutlich erhöht sind.

Die Serumcholesterinwerte der Sanatoriumsfälle mit Augenhintergrundsveränderungen (40. bis 60. Lebensjahr) liegen im Mittel etwa höher, ohne daß allerdings beide Gruppen bei der statistischen Auswertung als verschieden angesehen werden können.

Fundus-Befund	u. 40 Jahre	40 - 49 Jahre	50 - 59 Jahre	60 - 69 Jahre	ü. 70 J.	$M \pm \sigma_M$ d. ges. Gruppe
Männer I	$236{,}4 \pm \frac{17}{7}$	$236{,}4 \pm \frac{11{,}7}{19}$	$232{,}6 \pm \frac{11{,}8}{28}$	$229 \pm \frac{19{,}9}{14}$	$\frac{189}{1}$	$234{,}6 \pm \frac{6{,}4}{69}$ Chol. mg %
Männer II	$\frac{273}{1}$	$248{,}5 \pm \frac{12{,}3}{15}$	$253{,}7 \pm \frac{21{,}8}{9}$			$253{,}4 \pm \frac{10{,}3}{25}$
Männer IV		$\frac{302}{1}$ †				
			55,- 59 Jahre			
Frauen I			$239 \pm \frac{19}{5}$	$239 \pm \frac{42{,}3}{5}$	$\frac{276}{1}$	$240{,}5 \pm \frac{16{,}3}{11}$
Frauen II			(188, fr.I.)	$296 \pm \frac{73}{3}$	$\frac{260}{1}$	$287 \pm \frac{52{,}6}{4}$

Tab. 16. Marburger Krankengut:
Mittelwert des Serumcholesterin ($M \pm \sigma_M$) bei Altersaufgliederung der untersuchten Gruppen.

Bei einer Gegenüberstellung von Fundus arteriosclerotic us, Hypertonie und Serumcholesterinwert ergibt sich folgendes:

a) Marburger Krankengut

Von 39 männlichen Patienten mit Fundus II litten an einer Hypertonie 18 (= 46,2 %). Bei 25 von diesen 39 konnten die Serumcholesterindaten verwertet werden und ergaben gegenüber dem Normwert (EGGSTEIN (26)) einen Mittelwert von

$M \pm \sigma_M$ $\quad 253{,}4 \pm \frac{10{,}3}{25}$ mg %; $\quad t = 3{,}8$, $P = > 0{,}01$.

Von 4 Frauen mit Fundus II litten 3 an einer Hypertonie und hatten im Mittel einen Serumcholesterinwert von

$M \pm \sigma_M$ $\quad 287 \pm \frac{52{,}6}{3}$ mg %; $\quad t = 1{,}47$, $P = 0{,}15$.

Bei den Diabetikern hatten von 9 Untersuchten 7 einen Fundus II, 2 eine Retinopathia diabetica. Bei allen 9 bestand eine Hypertonie. Der Serumcholesterinwert betrug im Mittel

$M \pm \sigma_M$ $\quad 249{,}7 \pm \frac{38}{9}$ mg %; $\quad t = 1{,}06$, $P = 0{,}3$.

Ein Patient, der starb, litt an einer Retinopathia hypertensiva maligna.

b) Sanatoriumsfälle

Von 120 Patienten lagen 30 Fundus-Untersuchungen mit normalem Befund vor; der Serumcholesterinwert betrug

$M \pm \sigma_M$ $\quad 255{,}5 \pm \frac{11{,}3}{30}$ mg %; $\quad t = 3{,}75$, $P = > 0{,}001$.

14 Männer zeigten Fundus II; von ihnen litten 9 an Hypertonie. Der Serumcholesterinwert betrug im Mittel

$M \pm \sigma_M$ $\quad 273{,}6 \pm \frac{13{,}1}{9}$ mg %; $\quad t = 4{,}58$, $P = > 0{,}001$.

4 Männer zeigten einen Fundus III und litten alle an Hypertonie; der Serumcholesterinwert betrug im Mittel

$M \pm \sigma_M$ $\quad 282{,}2 \pm \frac{28{,}8}{4}$ mg %; $\quad t = 2{,}5$, $P = 0{,}02$.

Unter den 120 Patienten waren 32 Hypertoniker:

4 : Fundus III
9 : Fundus II
9 : Altersentsprechender Fundus
10 : Ohne bekannten Fundusbefund.

3. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN ARCUS LIPOIDES CORNEAE, XANTHELASMEN UND SERUMCHOLESTERINWERTEN

Bei der Serumfettauswertung der Marburger Infarktfälle und des Materials der Sanatorien ergaben sich eindeutig erhöhte Werte bei Patienten mit Arcus lipoides corneae. Die relativ geringe Anzahl der Marburger Daten ist darauf zurückzuführen, daß sie in den Krankengeschichten des öfteren nicht erfaßt wurden.

Von 52	Männern	bis zum 49. Jahr	zeigten	2	Arc.	lip.	corn.
Von 75	"	v. 50.- 59.	"	"	6	"	"	"
Von 48	"	v. 60.- 69.	"	"	6	"	"	"
Von 13	"	über 70 Jahre		"	2	"	"	"
					16			

Von diesen 16 Patienten hatten 3 normale Serumcholesterinwerte, die anderen 13 erhöhte.

Von 9 Patienten lagen Neutralfettbestimmungen vor.

Serumcholesterin $M \pm \sigma_M = 256 \pm 9{,}6$ mg %,

Serumneutralfette $M \pm \sigma_M = 193 \pm 28{,}5$ mg %.

Von den Frauen waren 2 von 15 der Altersklasse 60 bis 69 Jahre Arcus-lipoides-Träger. Die eine hatte normale Serumcholesterin- und -Neutralfettwerte; die andere litt an einer essentiellen Hyperlipämie und zeigte außer Arcus lipoides corneae deutliche Lidxanthelasmen (u. Fundus II).

Aufschlußreicher war hier das Material aus den Sanatorien: von 26 Fällen mit Arcus lipoides corneae hatten 18 über 250 mg % Serumcholesterin, 12 über 150 mg % Neutralfette.

Alter Jahre	Zahl d. Fälle	Fälle mit A.l. c. Männer	%	Zum Vergleich SCHETTLER (113)		
35-39	12 davon	2 = 16,0	± 10,6 % [1]	7 davon	1 = 14,3	± 13,2 %
40-49	50 "	10 = 20,0	± 5,6 %	30 "	3 = 10	± 5,5 %
50-59	38 "	14 = 36,8	± 7,8 %	39 "	7 = 17,9	± 6,2 %
Gesamt	100	26 = 23,2	± 3,9 %			

1) Mittlere Abweichung des Wirkungsprozentsatzes P

Tab. 17. Bei den untersuchten Herzinfarktfällen steigt der Anteil mit Arcus lipoides corneae mit zunehmendem Alter an. Der Vergleich mit den Ergebnissen von SCHETTLER (113) ergibt im allgemeinen übereinstimmende Werte.

Bei einem Durchschnittsalter von 50,1 Jahren betrugen

Serumcholesterin $M \pm \sigma_M$ 283,1 $\pm$ 26 14,2 mg %,

Neutralfette $M \pm \sigma_M$ 190,9 $\pm$ 24 24 mg %.

Von den 8 Frauen zeigte keine einen Arcus lipoides corneae.

Unter den Marburger Koronarinfarktpatienten waren 11 Männer und 3 Frauen mit Xanthelasmen, unter den Sanatoriumsfällen 7 Männer. Im Marburger Material (50 - 70jährige) hatten 50 % der männlichen Xanthelasmenträger normale Serumcholesterinwerte, 60 % normale Serumneutralfettwerte, im Mittel

	Cholesterin	Neutralfette
$M \pm \sigma_M$	232,7 $\pm$ 11 25 mg %	159 $\pm$ 7 38,7 mg %

Bei 3 Frauen waren die Werte normal, mäßig und in einem Fall pathologisch erhöht, im Mittel

	Cholesterin	Neutralfette
$M \pm \sigma_M$	398 $\pm$ 3 96,6 mg %	379 $\pm$ 3 16,3 mg %

Gesamt

	Cholesterin	Neutralfette
$M \pm \sigma_M$	264 $\pm$ 14 33 mg %	225 $\pm$ 10 60,4 mg %

Unter den Sanatoriumsfällen waren 7 Männer von 50 bis 59 Jahren (von ges. 38) Xanthelasmenträger. 2 zeigten normale Cholesterinwerte, 4 Werte über 250 mg %; bei allen lagen die Neutralfette im Normbereich.

Im Mittel

	Cholesterin	Neutralfette
$M \pm \sigma_M$	277,3 $\pm$ 7 20,3 mg %	92,3 $\pm$ 6 10,5 mg %

Arcus lipoides corneae und Xanthelasmen sind nicht unbedingt suspekt auf Fettstoffwechselstörungen.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND VERGLEICH MIT DER LITERATUR

Die Entdeckung des Cholesterins 1910 durch Windaus und die Vermehrung dieses Stoffes in arteriosklerotischen Gefäßwänden (123, 127) hat zu unübersehbar vielen Untersuchungen auf Cholesterin, Cholesterinester und Phosphatide im Blut von Gesunden und Arteriosklerosekranken geführt. Erst relativ spät fanden die Neutralfette Beachtung, weil keine ausreichend genauen und spezifischen Bestimmungen bekannt waren.

Die Erhöhung der Serumlipidfraktionen speziell bei Koronarsklerotikern fiel auf. Unter den vielen ätiologischen Möglichkeiten der Arteriosklerose wird heute als ein Faktor das gestörte Gleichgewicht der Serumkolloide, vor allem der -lipoide und -lipoproteide, angesehen (SCHETTLER (105)).

1. ANSTIEG DER HERZINFARKTFÄLLE VERURSACHENDE UND AUSLÖSENDE FAKTOREN

Eines der aktuellsten Forschungsgebiete ist die Beziehung zwischen Arteriosklerose und Ernährung. Einige Wissenschaftler messen der kalorienreichen Lebenshaltung zusammen mit "the modern civilization" (LEE (71)) im Arteriosklerosegeschehen die Hauptbedeutung zu. In ausgedehnten Reihenuntersuchungen, vor allem in Deutschland, England und Amerika, wurden die Quantität und Qualität der Nahrung unter den verschiedenen Bevölkerungsgruppen nach epidemiologischen, rassischen, sozialen Verhältnissen ausgewertet und der Einfluß des Fettverzehrs auf die Blutlipide geprüft.

Am gründlichsten von ihnen ist das Cholesterin untersucht, seine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit (1, 10, 63, 70, 75, 104, 142), der Einfluß der Ernährung (19, 34, 38, 62), von Konstitutionstyp (9, 10) und psychischen Belastungen (33, 46) auf die Höhe der Blutwerte.

Schon bei normaler gleicher Kost fanden WATKIN u. Mitarb. (144), ebenso KELLER (61) individuelle Schwankungen von $\pm$ 50 mg % Cholesterin. Eine Untersuchung an 15 000 "gesunden" Amerikanern (75), bei der die Serumcholesterinwerte kontrolliert wurden, ergab, daß Frauen (3404) über 50 Jahre höhere Werte als Männer (10690) haben, daß Hypertonie oder Fettleibigkeit jedesmal mit einer Erhöhung des Cholesterins gekoppelt ist. KEYS (62) wertet sogar die Ernährung als ätiologisches Prinzip. Allerdings fehlt es auch nicht an ablehnenden Stimmen.

GLATZEL ((38); 1960) lehnt einen Kausalzusammenhang zwischen "Nahrungsfett und Herzinfarkt" und das Nahrungsfett als einen koronarskleroseauslösenden Faktor ab. Er führt die ersten Veränderungen in der Gefäßintima auf Stoffwechselstörungen der Mucopolysaccharide zurück und sieht in der Überreizung des ACTH - Nebennierenrinden - Hormonmechanismus die mögliche Ursache. Die Fibroblasten sind der Hauptort des Cortisolumsatzes und der Cholesterinsynthese im Bindegewebe, ACTH aktiviert die Prozesse. In Affektsituationen kommt es nach GLATZEL zum Serumcholesterinanstieg (46). Er stellt die Frage, ob dieser Stress, der via ACTH und Nebennierenrinde am Koronargefäß wirkt, der gleiche ist, der das akute Ödem in der Koronarintima entstehen läßt, das der Pathologe manchmal (vor allem bei Jugendlichen) als einzigen Befund bei plötzlichem Herztod feststellt (BÜCHNER (15, 16); Untersuchungen an abgestürzten jungen Fliegern des Zweiten Weltkrieges).

GLATZEL mißt dem Nahrungsfett nur bei Entstehung der Thrombose Bedeutung bei, da die Lipämie eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, die Abnahme des Fibrinolysevermögens und die Konglutinationsneigung der Erythrozyten bedingt. Er streitet die Zunahme der stenosierenden Koronarsklerose ab und führt BANSI ((8) ; 1953) an, der zwischen 1945 und 1953 eine zwölffache Zunahme des Herzinfarktes feststellte, aber nur eine relative Vermehrung der stenosierenden Sklerose, dafür ein signifikantes Anwachsen der Koronarthrombosen.

YUDKIN ((139); 1957) fand bei seinen Untersuchungen, daß "the countries with higher incidence of coronary disease are those with, in general, greater leisure". Er bringt sogar ein Diagramm, in dem er die Anzahl der Radioapparate und Fernsehlizenzen in positive Relation zum Anstieg der Zahl der Herzinfarkte setzt.

RAAB ((97 ; 1957) sieht die Bedeutung der Sexualhormone in ihrem unmittelbaren Einfluß auf die lipophagen und fibroblastischen Zellen an der Gefäßwand außer dem Einfluß auf die Blutlipide. Er mißt den adrenosympathogenen Katecholaminen mit ihrer "chemisch exquisit gewebshypoxieerzeugenden Einwirkung" auf den Arterienstoffwechsel größte Bedeutung bei.

Die signifikante Zunahme der Koronarsklerose in den zivilisierten Ländern ist immer wieder auffällig. LEE und THOMAS (71) fanden bei der Auswertung von einem Krankengut im Zeitraum von 45 Jahren folgende Daten:

bei 8183 Erwachsenenautopsien war in 500 Fällen Myokardinfarkt die Todesursache:

	1910-1939	1940-1954
Männer	3 %	9 %
Frauen	1,56 %	8 %

BANSI (8) gab unter dem Krankengut des St.-Georg-Krankenhauses Hamburg für 1935 0,1 % Herzinfarktfälle bei den aufgenommenen Patienten an, für 1952 dagegen 2,09 %.

Bei den in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen am Marburger Krankengut (s.S. 10) zeigte sich, daß die prozentuale Beteiligung von 0,67 % im Jahre 1954 signifikant auf 2,15 % 1960 gestiegen war (s. Tab.4, Abb.2).

2. SERUMFETTWERTE BEI KORONARSKLEROSE

Interessant ist die Frage, inwieweit vor einem Infarkt Serumfettveränderungen bestanden haben und von welcher Höhe an mit einer größeren Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten einer Arteriosklerose gerechnet werden muß. Zumeist liegen allerdings nur Untersuchungen an Patienten nach Infarkteintritt vor. Im Einzelfall ist eine Aussage bei einmaliger Bestimmung der Serumfettwerte kaum möglich. Schwierig, wenn nicht unmöglich, wird es sein, eine Aussage über Beziehungen zwischen der Erhöhung der Serumfettfraktionen und der Schwere der arteriosklerotischen Erkrankung zu treffen, da viel zu viele Faktoren (61, 142, 6 u.a.) die Blutwerte, aber auch die Gefäße beeinflussen.

Bei der Bestimmung der Serumfettfraktionen im eigenen Material waren die Werte in Übereinstimmung mit der Literatur erhöht (GOLDBLOOM und POMERANZE 1952/53, (42); SCHETTLER u. Mitarb. 1956/57, (63); BÖHLE 1958 (9); ENGELBERG 1958 (31); LEUPOLD 1958 (72); ALBRINK 1959 (3); EGGSTEIN 1959 (28); GERTLER 1959 (37); MATHINGLY 1959 (81)).

In der Marburger Universitätsklinik wird wie in anderen gut ausgestatteten Krankenhäusern im allgemeinen bei einem frischen Herzinfarkt eine Antikoagulantienbehandlung mit Heparin oder Thrombozid über 2 bis 3 Tage eingeleitet und gleichzeitig Marcumar gegeben, da die gerinnungshemmende Wirkung der Dicumarole erst nach 48 Stunden einsetzt. Die Behandlung mit Heparin oder Heparinoiden erfolgt unabhängig davon, ob die Patienten eine Hyperlipämie haben. Diese Mittel bewirken eine Lipolyse der Blutfette; Marcumar hat keine Klärwirkung.

Zu den komplexen humoralen Veränderungen, wie sie nach einem frischen Herzinfarkt auftreten (Fieber; entzündliches Eiweißbild, Anstieg der Blutsenkung, der Leukozyten, des Blutzuckers, der harnpflichtigen Substanzen im Blut, der Serum-Transaminasen = "Akutes Syndrom" von HAUSS), gehört auch die Änderung der Serum-Fette. Es kommt zum Abfall der Neutralfette, der Phosphatide, des Cholesterins und der Cholesterinester, und damit auch der Gesamtlipide. Erst in den folgenden Wochen wird die Ausgangslage wieder erreicht (HAUSS (47), dort Mittelwertskurven von 26 Herzinfarktpatienten).

Eine schlüssige Aussage über den einem Infarktpatienten eigenen Blutfettspiegel ist deshalb frühestens nach 3 Wochen, sicher erst ab der 7. Woche möglich. Über die Schwankungen des Serum-Cholesteringehaltes nach Infarkt liegen unterschiedliche Angaben vor. GOLDBLOOM (41) fand bei einem Fall einen Anstieg des freien und veresterten Cholesterins, SCHETTLER (104) ein Absinken des Cholesterins. Im eigenen Material ist das Problem wegen der sofort einsetzenden Thrombozidtherapie nicht statistisch zu klären. Bei zwei Fällen jedoch, wo die Serumfette vor der ersten Gabe von Thrombozid bestimmt wurden, war der Cholesterinwert in der akuten Phase post infarctum "normal". Er war nach 40 Tagen aber deutlich angestiegen (bei einer Diät von 85 g Fett pro Tag), so daß man auf einen Abfall des Cholesterins nach Infarkteintritt schließen muß.

Beispiel:
Der Patient H.B., 46 Jahre, erkrankte am 13.2.1961 akut an einem ausgedehnten Vorderwandinfarkt. Bei ihm wurde eine Antikoagulantientherapie mit Thrombozid und Marcumar durchgeführt. Die erste Serumfettbestimmung in mg % erfolgte 5 Stunden vor der Thrombozidgabe.

Tag	FS	Chol.	Chol. est. %	LP	NF	EKG	Quick
14.2.	412	141	82	250	182	frisch	-
16.2.	421	127	68	220	129	Rück-	
27.3.	571	264	70	272	275	bildung	33 %

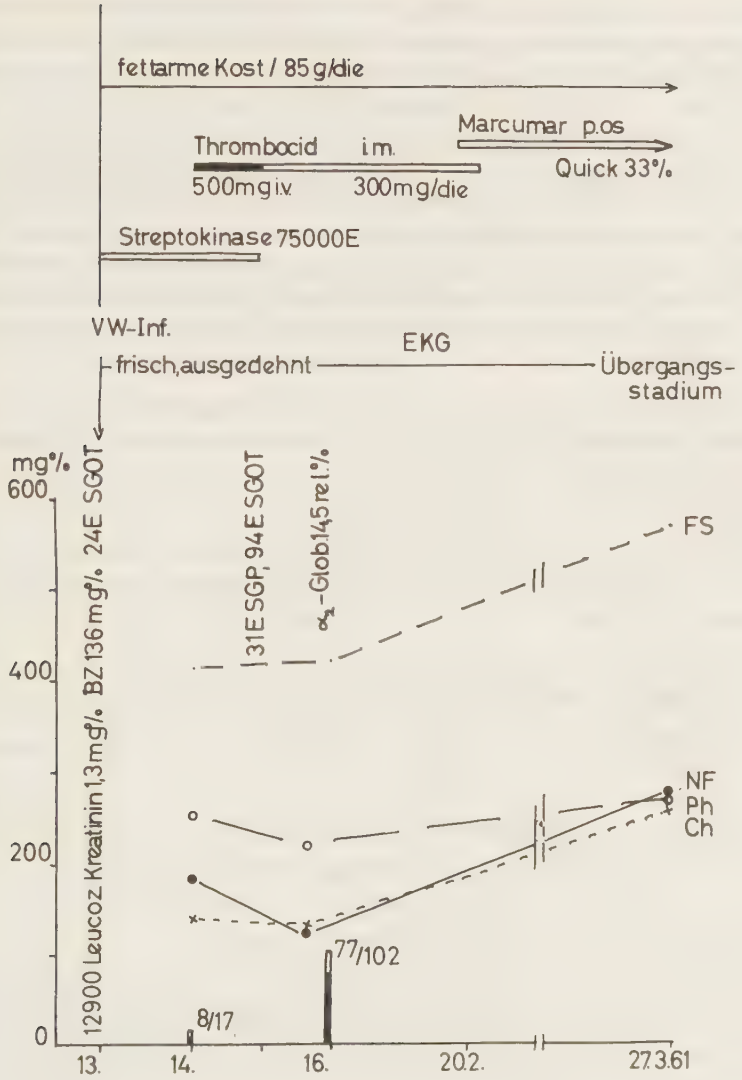

Abb. 7. Graphische Darstellung der Blutlipide nach frischem Herzinfrakt (Patient H.B.)

Die Serumfettwerte wurden in bezug auf Umwelteinflüsse, Blutdruck und arteriosklerotische Veränderungen an anderen Gefäßbezirken außer den Koronararterien betrachtet; Patienten, die neben einem Herzinfarkt noch primäre oder symptomatische Fettstoffwechselstörungen zeigten, wurden solchen, die "nur" an einem Myokardinfarkt erkrankt waren, gegenübergestellt. Es ließen sich nur die Gesamtwerte miteinander vergleichen, da in der benutzten Literatur fast stets bei der Auswertung die Befunde nicht nach Geschlecht und Altersgruppen gegliedert oder die Serumfette nach anderen Methoden analysiert und berechnet waren, so daß kein unmittelbarer Vergleich möglich war. Gegenübergestellt werden konnten die Serumcholesterinwerte für Gesunde von ADLERSBERG u. Mitarb. (1) (s. Tab. 3) den bei der vorliegenden Untersuchung ermittelten Werten.

Unter den Myokardinfarktpatienten der Marburger Klinik zeigt die Gruppe der 45-49jährigen Männer (30) (s. Tab. 10, S. 16) die höchsten Serumcholesterinwerte:

$M \pm \sigma_M$ $\qquad 260,3 \pm 9,3$ mg %
$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad 30$

Gegenüber dem Normwert von EGGSTEIN ergibt sich eine signifikante Differenz: $t = 4,9$; $P => 0,001$.

Bei den Frauen (s. Tab. 11, S. 17) lag der höchste Wert, jedoch nur aus 2 Angaben errechnet, in der Gruppe der 40 - 49jährigen bei

$294,0 \pm 70$ mg %.
$\qquad\quad 2$

In der Gruppe der 50 - 59jährigen Frauen (8) betrug er

$M \pm \sigma_M$ $\qquad 253,0 \pm 13,5$ mg %.

Gegenüber dem Normwert ergibt sich eine Differenz:
$t = 3,03$; $P => 0,01$.

Bei der prozentualen Auswertung (Tab. 15, S. 27) ergab sich für die Klinikfälle (ohne Diabetiker), daß nur bei 32,4 % der Fälle der Cholesterinanteil im Normbereich bis 220 mg % lag; bei 21,4 % lag er zwischen 220 und 250 mg %; bei 46,3 % lag er über 250 mg %. (Vgl. SCHETTLER (104) S. 203). Wenn wir 250 mg % als Grenzwert betrachten, dann hat also die Hälfte aller Infarktpatienten - nach Aussonderung der an eigentlichen Fettstoffwechselstörungen leidenden - erhöhtes Serumcholesterin.

Beim Vergleich der Serumcholesterinwerte der verschiedenen Altersgruppen (s. Tab. 3) von ADLERSBERG und Mitarb. (1) mit den eigenen der Infarktpatienten zeigten letztere höhere Werte. Es ergab sich aber keine gesicherte Differenz.

SCHETTLER (104) fand bei der Auswertung von 1116 Koronarsklerosefällen der Literatur bei 786 = 70 % Werte über 250 mg % Cholesterin.

GERTLER u. Mitarb. (36) untersuchten 97 Koronarsklerotiker unter 40 Jahre und fanden für Gesamtcholesterin im Mittel 286 mg % gegenüber 224 mg % bei Gesunden; die größten Unterschiede bei der Cholesterin-Phosphatid-Relation. GERTLER gibt einen Gesamtcholesterin-Phospholipid-Quotienten von 89 ± 2 gegenüber 74 ± 9 bei Normalen an.

STEINER (132) ermittelte für Serumcholesterin bei 82 Koronarsklerotikern Werte im Mittel von 263 mg % (Methode Sperry-Schönheimer) gegenüber 198 mg % im Mittel bei Gesunden; für Serumlipoidphosphor 11,2 gegenüber 9,3 mg %.

HAUSS und BÖHLE ((47) 1955) erkannten ebenfalls signifikante Differenzen der Werte zwischen Gesunden und Koronarinfarktpatienten, bei denen die Serumfettfraktionen am 40. Tag post infarctum bestimmt waren.

Alter

46-60 J.	Ges. Lip.	Cholesterin	fr. Chol.	Phosph.	Neutr. f. mg %
Gesunde	$806 \pm \frac{12,4}{31}$	$217 \pm \frac{6,4}{31}$	$79 \pm \frac{1}{31}$	$190 \pm \frac{4,1}{31}$	$320 \pm \frac{10,2}{31}$
Inf. Pat.	$1147 \pm \frac{37,1}{21}$	$225 \pm \frac{6,2}{21}$	$79 \pm \frac{2}{21}$	$237 \pm \frac{8}{21}$	$606 \pm \frac{31,2}{21}$

Tab. 18. Nach HAUSS (Gesamtlipide nach BLOOR bestimmt, Neutralfette aus der Differenz von Gesamtfetten und Gesamtlipoiden).

GROOVER (45) beobachtete bei 177 Personen das Serumcholesterin über 5 Jahre und fand im Durchschnitt Schwankungen bis zu 25 %; bei allen 16 Patienten, die später einen Myokardinfarkt erlitten, schwankten die Werte um mehr als 55 %.

Bei einer Gemeinschaftsuntersuchung von 4 amerikanischen Kliniken - The Technical Group of the Committee on Lipoproteins and Atherosclerosis of the National Advisory Heart Council (40) - an 15000 Gesunden über 2 Jahre hin wurde festgestellt, daß bei 65 von knapp 5 000 gesund wirkenden Männern im Alter von 40 bis 49 Jahre ein Myokardinfarkt auftrat; 17 weitere zeigten während der Beobachtungszeit erstmals Zeichen einer Koronarinsuffizienz. Bei fast

allen hatten die Serumcholesterinwerte über dem errechneten Mittelwert gelegen.

Es fällt bei den Bestimmungen der Serumfettfraktionen in der Literatur immer wieder auf, daß Koronarsklerotiker jeweils höhere Werte im Mittel zeigen als Patienten, die zur Gruppe der an Arteriosklerose Erkrankten gehören. Cholesterinerhöhungen bei Koronarsklerotikern wurden u.a. von SCHLESSINGER (119), PAGE (90), SCARBOROUGH (101), VOIGT (135), PATERSON (91) mitgeteilt.

Über Neutralfettwerte im Serum finden sich in der Literatur wesentlich seltener Angaben, da lange Zeit hindurch keine direkten Bestimmungen möglich waren. Das ist um so bedauerlicher, als Zusammenhänge zwischen Nahrungsfetten und Blutlipiden primär an der Lipämie, d.h. der Erhöhung der Neutralfette im Blut, zu sehen sind. Neutralfettberechnungen wurden in den Nachkriegsjahren von STEINER u. Mitarb. (132), SCHETTLER und JOBST (53, 54), EGGSTEIN (24, 25), HAUSS und BÖHLE (47), LEUPOLD und WIELAND (73) und ALBRINK und MAN (3) mitgeteilt.
Im Gegensatz zu HAUSS und BÖHLE (1955)

(s. Tab. 18: $320 \underset{31}{\pm} 10{,}2$ mg % für Gesunde gegenüber

$606 \underset{21}{\pm} 31{,}2$ mg % für Infarktpatienten),

die die Neutralfette aus der Differenz von Gesamtfetten und Gesamtcholesterin mit Phosphatiden errechneten, bestimmen SCHETTLER und JOBST ; EGGSTEIN die Neutralfette aus der Differenz zwischen Gesamtesterfettsäuren und Lipoidfettsäuren.
Der Normalbereich liegt dabei

für 17 - 25jährige bei $91 \underset{30}{\pm} 5{,}6$ mg % ($M \pm \sigma_M$),

für 46 - 70jährige bei $110 \underset{30}{\pm} 1{,}8$ mg % ($M \pm \sigma_M$).

Die obere Normgrenze liegt bei 150 mg %.

Die Neutralfette zeigen eine deutliche Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme; EGGSTEIN fand bei nüchternen Patienten folgende Schwankungen: nach 20 Stunden Nüchternsein oder in der 8. Tagesstunde kommt es zu einer signifikanten Abnahme um $29 \pm 8{,}5$ mg % für Esterfettsäuren als Funktion der Neutralfette. Cholesterin und Phosphatide änderten sich nicht sicher (24).

LEUPOLD und WIELAND (73) ermittelten für beruflich belastete, äußerlich Gesunde 457 ± 145 mg %, bei Arteriosklerotikern 500 ± 103 mg % als Mittel-

wert bei einem Normwert von 300 $\pm$ 82 mg % Neutralfettquote.

Unter den Myokardinfarktpatienten der Marburger Klinik zeigte die Gruppe der 45 - 49jährigen Männer (20) die höchsten Neutralfettwerte:

$M \pm \sigma_M$ $\quad 260,2 \underset{20}{\pm} 18,3$ mg %.

Gegenüber dem Normwert ergibt sich eine statistische Differenz:

$t = 8,10$; $P => 0,001$.

Die Gruppe der 50 - 59jährigen Frauen hatte ähnliche Daten:

$M \pm \sigma_M$ $\quad 245 \underset{7}{\pm} 17,2$ mg %;

$t = 7,74$; $P => 0,001$.

Parallel dazu waren die gesamtveresterten Fettsäuren signifikant erhöht (Tab. 10 und 11, S. 16, 17).

Bei den Sanatoriumsfällen war auffällig, daß die Werte bei 49 % im Normbereich lagen. Da die Serumneutralfettwerte von der Höhe der Transportlipämie abhängen, in den Sanatorien aber eine eingeschränkte Fettdiät gegeben wurde, könnte man die Differenz von 20 %, die zwischen den Berechnungen der Kliniks- und Sanatoriumsfälle besteht, als Kur- bzw. Diäterfolg werten.

Die Serumphosphatide entsprechen in ihrer Steigerung fast immer der Cholesterinerhöhung (GERTLER). Normalerweise kommen im Serum 150-250 mg % vor.

Der Cholesterin-Phosphatid-Quotient steigt physiologischerweise während des Lebens auf über 1 an (85), da bei einer Zunahme des Cholesterins um 1 mg % sich die Phosphatide um 0,7 mg % erhöhen (SCHÄFER und Mitarb., 102). Bei der Arteriosklerose liegt der Ch:P-Quotient deutlich über 1. VOIGT und Mitarb. (135) fanden in 81 % von 147 Fällen (ausgewählt nach arteriosklerotischen Augenhintergrundsveränderungen) pathologisch hohe Werte, allerdings bei einer oberen Normgrenze für Phosphatide von 160 mg %.

Unter den Myokardinfarktpatienten der Marburger Klinik lagen die Werte der 45 - 49jährigen Männer (s. Tab. 10) für die Serumphosphatide bei

$M \pm \sigma_M$ $\quad 263,8 \underset{24}{\pm} 9$, gegenüber dem Normwert (26)

von $\quad 250 \underset{30}{\pm} 5,05$ mg %.

Bei den Frauen (s. Tab. 11) der Gruppe 50 - 59 Jahre lag der Phosphatidwert

$M \pm \sigma_M$ 296 $\pm \frac{}{7}$ 12 mg %.

Der höchste Wert, der jedoch nur an zwei Patientinnen zwischen 40 und 49 Jahren ermittelt wurde, betrug

303 $\pm \frac{}{2}$ 25,2 mg %.

Bei der Auswertung der Serumphosphatidwerte aller männlichen Patienten ergab sich gegenüber dem Normwert keine signifikante Differenz, wohl aber bei den Frauen.

HAUSS und BÖHLE (s. Tab. 18, S. 39) geben für Gesunde

190 $\pm \frac{}{3}$ 4,1 an, für Herzinfarktpatienten 237 $\pm \frac{}{21}$ 8 mg %.

SCHETTLER, LEUPOLD und WIELAND, COHEN, HAUSS und BÖHLE, EGGSTEIN u.a. stellten bei Infarktpatienten ebenfalls erhöhte Serumphosphatide fest. LEUPOLD und WIELAND ((73); 1958) geben für beruflich belastete, äußerlich gesunde Personen für Phospholipoide 258 ± 49 mg % als Mittelwert an. Bei Arteriosklerotikern fanden sie 241 ± 42 mg % Phosphatide. Diese Zunahme ist statistisch gesichert; auffälligerweise war das Serumcholesterin nur wenig erhöht.

Eine Stützung für die Theorie vom Einfluß der erhöhten Serumfettfraktionen auf das Arteriosklerosegeschehen geben die idiopathischen und symptomatischen Hyperlipämien (EGGSTEIN (26, 27); SCHETTLER (105, 116)) wie die essentielle xanthomatöse Hypercholesterinämie, Nephrose, Hypothyreose, Diabetes mellitus.

3. SERUMFETTWERTE BEI HERZINFARKTPATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS

Immer wieder wird auf die Arteriosklerosegefährdung bei Diabetes mellitus hingewiesen. Als Kontrolle dient der Befund des Augenhintergrundes. Fast jeder ältere Diabetiker, der mehr als 5 bis 10 Jahre krank ist, zeigt praktisch eine Retinopathia diabetica.

Der prozentuale Anteil der Diabetiker in der Gesamtbevölkerung wird mit 0,25 - 0,4 % angegeben.

Unter ZIMMERMANN-MEINZINGENs (140) Myokardinfarktpatienten waren 2,7 % der Männer und 3 % der Frauen Diabetiker; SCHERFF und BOYD (103) fanden unter ihren Fällen 10 bis 17 % Diabetiker. Von den eigenen 356 Fällen hatten 17 Männer = 5,4 % und 6 Frauen = 14,3 % Diabetes. Die Cholesterinwerte unterschieden sich nicht wesentlich von denen der anderen Infarktpatienten; bei allen waren die Serumneutralfettwerte erhöht (s. Tab. 15, S. 27). Das ist bei den Störungen im intermediären Stoffwechsel in Verbindung mit den Metabolisierungsstörungen in der Leber (s. KINSELL und MICHAELS (64), "concept of fat oxydation in human subject") erklärlich. Wichtig für die Höhe der Fettfraktionen im Blut ist die gute Einstellung des Blutzuckers.

4. KONSTITUTION, KÖRPERGEWICHT, BLUTDRUCK IM ZUSAMMENHANG MIT SERUMFETTWERTEN UND KORONARSKLEROSE

Die Höhe der Blutlipide weist bei Arteriosklerotikern enge Beziehungen zur Konstitution auf. BÖHLE und Mitarb. (9, 10) fanden unter 515 Arteriosklerotikern 308 = 60,1 %, die dem pyknischen oder pyknisch-athletischen Typ angehörten. Von diesen 308 zeigten 90 % (!) pathologische Blutlipidwerte. Weibliche Arteriosklerosekranke zeigen meist einen pyknischen oder pyknisch-athletischen Habitus. KORNERUP (70) fand schon bei "gesunden" Pyknikern höhere Durchschnittswerte für Cholesterin und Phosphatide.

Die Auswertung des Körpergewichtes (Tab. 8, S. 14) bei den Marburger Patienten ergab, daß 48,2 % ein Übergewicht von mehr als 5 kg hatten. Ähnliche Angaben machten auch STEIN (130), KEYS (62), DOCK (19), RAAB (97) und andere (134). Das Durchschnittsgewicht der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland liegt heute allerdings im oberen Normbereich.

Der Blutdruck wird vom Körpergewicht beeinflußt. Bei Übergewicht liegt er um 20 mm Hg höher, bei Untergewicht um 20 mm Hg niedriger. Meistens findet man sowohl Blutdrucksteigerungen als auch zu hohes Körpergewicht (112).

Unter dem Marburger Infarktkrankengut hatten von

160 Männern	21 Frauen	
33,8 %	62 %	eine Hypertonie
51,3 %	47,5 %	Übergewicht.

Folgende prozentuale Angaben über Hypertonie bei Herzinfarkt finden sich u.a. in der Literatur:

	Männer	Frauen
ZIMMERMANN-MEINZINGEN	21 %	50 %
MASTER	27,2 %	71 %
VERB. d. LEBENSVERS. e.V., Bonn	27 %	51 %
PELL	26 %	
EIGENE ERMITTL., Marburg	33,8 %	62 %

RAAB (97) wertet die arterielle Hypertonie per se als Ausdruck der allgemeinen sympathikotonen Einstellung und führt die Arteriosklerose auf die Überreizung des Neurosekretionsapparates zurück. Es wurde schon anfangs ausgeführt (S. 2), daß durch das Auftreten einer Hypertonie die "kritische Gewebsschichtdicke" leichter erreicht und damit der Entwicklung einer Arteriosklerose weiterer Vorschub geleistet wird.

5. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN AUGENHINTERGRUNDSVERÄNDERUNGEN UND SERUMCHOLESTERINWERTEN

Die Infarktkranken (Marburg) mit altersentsprechendem Fundus oculi zeigten Serumcholesterinwerte, die sich um die obere Normgrenze bewegen;

$M \pm \sigma_M$. $\quad 234,6 \pm \underset{69}{6,4}$ mg %.

Patienten mit arteriosklerotischem Fundus hatten deutlich erhöhte Serumcholesterinwerte:

$M \pm \sigma_M$ $\quad 253,4 \pm \underset{25}{10,3}$ mg %. (s. Tab. 16, S. 28)

Interessant ist hier der Vergleich mit der Arbeit von KALLUSKY (Marburg, 1958; (56)), der ebenfalls das Verhalten des Serumcholesterinspiegels bei "arteriosklerotischem Fundus" geprüft hat. Bei einem Mittelwert von 224 ± 6 mg % ($M \pm \sigma_M$) an 78 Patienten mit altersentsprechendem Augenhintergrund fand er bei 38 Kranken mit dem "einfachen Fundus arterioscleroticus" nach SAUTTER) einen Mittelwert von $223 \pm 8,5$ mg % ($M \pm \sigma_M$) gegenüber einem anderen Mittelwert eines Arteriosklerotikerkollektivs nach EGGSTEIN von 164 bis 227 mg %. Diesen Untersuchungen stehen ähnliche von VOIGT und SARTORI (135), Hamburg, gegenüber, die allerdings Serumcholesterinwerte von 359 mg % bei Fundus arterioscleroticus fanden, wobei 232 mg % der Wert für altersentsprechende Fundi waren. Die eigenen Werte bei Koronarinfarktpatienten mit einem zusätzlichen Fundus arterioscleroticus stimmen für solche mit altersentsprechendem Augenhintergrund mit denen von KALLUSKY überein. Die Cholesterinwerte sind aber im Falle von Infarktpatienten mit Fundus arte-

riosclerotic us erhöht. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß bei Koronarsklerose sowieso im Mittel die höchsten Cholesterinwerte im Vergleich zu anderen arteriosklerotischen Erkrankungen gefunden werden.

Bei einer Untersuchung von Patienten mit pathologischem Augenhintergrund fanden SAUTTER und Mitarb. (100) oft signifikant erhöhte Serumwerte; außer der Vermehrung der Serumlipide, -proteine und -lipoproteide ergab sich eine solche der neutralen und sauren Glykoproteide, so daß SAUTTER und Mitarb. aus den Serumbestimmungen und der Gefäßbeurteilung die Diagnose einer Arteriosklerose stellten.

6. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN ARCUS LIPOIDES CORNEAE, XANTHELASMEN UND SERUMCHOLESTERINWERTEN

Die Auswertung des Krankengutes nach vorhandenen Arcus lipoides corneae und Xanthelasmen ergab, daß diese Veränderungen einen Hinweis auf mögliche arteriosklerotische Erkrankungen und erhöhte Serumfettfraktionen geben können; sie sind um so suspekter, je jünger der betroffene Patient ist (s. Tab. 17, S. 31).

SCHETTLER (113) fand unter 3000 unausgewählten, fortlaufenden Krankengeschichten (Marburg) vom 20. bis 79. Lebensjahr in der Altersklasse

40-49 Jahre	für Männer	10 %,	für Frauen	4 % A.l.c.
70-79 "	" "	73 %,	" "	17 % A.l.c.

Die Untersuchungen über die Häufigkeit des Arcus lipoides corneae bei Arteriosklerotikern (mit Koronarsklerotikern) und über die Häufigkeit der Arteriosklerose bei A.l.c.-Trägern ergaben, daß bei schweren Atherosklerosen Arcus lipoides corneae häufiger vorkommen als bei arteriosklerosefreien Personen. Wenn ein Arcus lipoides vorhanden ist, so ist der Prozentsatz der Angioatheromatosen bei Männern

der Altersklassen	arcusfreie %	A.l.c.-Träger %
40-49 J.	$10 \pm 3,2$	75 ± 15
50-59 J.	$13 \pm 2,7$	$81 \pm 9,8$
60-69 J.	$55 \pm 5,6$	$81 \pm 5,6$
bei Frauen nur		
50-59 J.	$7,3 \pm 2,0$	$22 \pm 9,7$

(vergl. S. 31, Tab. 17) signifikant höher als bei arcusfreien arteriosklerotischen Kontrollpersonen.

Freilich gibt es Arteriosklerotiker ohne Arcus lipoides corneae, Arcus-Träger ohne Gefäßsklerose oder Fettstoffwechselstörungen, was bei der Altersverteilung schon deutlich wird, da im Alter die Serumfettwerte abnehmen. Offenbar spielen die besondere Struktur der Kornea und ihre Ernährung eine Rolle.

Ähnliches gilt für die Lidxanthelasmen (vgl. S.31).

Beim Vergleich von Aorta, Fundus, cerebralen und peripheren Gefäßen zeigte sich, daß die einzelnen Gefäßbezirke verschieden befallen werden; bei knapp 50 % der Männer, Frauen und Diabetiker lag jeweils ein Fundus arteriosclero-ticus vor.

VI. EINFLÜSSE DER LEBENSWEISE

1. BLUTFETT UND NAHRUNGSFETTVERBRAUCH

Die epidemiologischen Untersuchungen von BRONTE-STEWART und Mitarb. ((12); 1955) ergaben, daß z.B. der Fettverbrauch der Europäer zweimal höher ist als der der Bantu-Neger; entsprechend wurden auch höhere Serum-cholesterinwerte und β-Lipoproteide und häufigeres Auftreten einer Koronar-sklerose gefunden.

Nach LEE ((71); 1956) beträgt in den USA der Fettkonsum in Kalorien % :

1910	31,8 %
1940	38,3 %
1950	40,2 %

(s. auch YUDKIN (179); 1939). Die Untersuchungen, die KEYS und Mitarb. (63) an Japanern im Mutterland vornahmen, ergaben, daß nur 8 % des Kalorienumsatzes aus Fetten bestanden. Die ausgewanderten Japaner, die sich den Essensgewohnheiten des neuen Landes angepaßt hatten, zeigten eine höhere Rate an Koronarskleroseerkrankungen. Es wurden Großstadtbevölkerungen verglichen, so daß der Einfluß des gehetzten Lebens bei beiden Gruppen wirksam war.

In Übereinstimmung damit stehen Untersuchung von SCHMIDT-THOMÉ, SCHETTLER und GOEBEL (120) an Gesunden über den Cholesteringehalt des Blutes in den Jahren 1942 bis 1947. Bei einem Mittelwert von 210 mg % Gesamtcholesterin, 150 mg % verestertes, 60 mg % freies Cholesterin, fanden sie Schwankungen von ± 20 bis ± 50 mg % beim gleichen Menschen. Vor allem das veresterte Cholesterin war seit 1942 stark abgesunken. Sie werteten diesen Abfall als Ausdruck des niedrigen Fettumsatzes, dessen Ursache die Mangel-

ernährung der letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsjahre war. Die acht Versuchspersonen wurden über 13 Jahre kontrolliert (111). Der Abfall des Plasmacholesterins in den Jahren 1946 bis 1948 gegenüber 1943 und 1954 war ganz eindeutig.

2. JAHRESZEITLICHE SCHWANKUNGEN BEIM INFARKTEINTRITT

Bei der Auswertung der infarktauslösenden Momente im eigenen Material konnte keine deutliche jahreszeitliche Schwankung festgestellt werden (Dezember bis Februar 92 Fälle = 29,2 %, März bis Mai 76 Fälle = 24,1 %). Der hohe Anteil im Dezember (34 Fälle) dürfte wohl auch mit den Feiertagen oder der jahreszeitlich bedingten Gesamtbelastung (Wetter) zusammenhängen.

Die "Statistische Untersuchung über den Herzinfarkt" (134) des Vereins der Lebensversicherungsunternehmen e.V., Bonn, ergab bei der Auswertung der Daten von 17 200 Patienten, daß die Zahl der Erkrankungen in den Übergangsmonaten und im Winter über dem Erwartungswert von 1092,9 liegt; er wurde im Januar mit 114,1 Fällen (= 10,4 % Männer und Frauen), im Februar mit 4,9 % im Dezember mit 4,1 % überschritten; im Juli wurde er mit 12,3 % unterschritten.

Ähnliche Ergebnisse erzielten DOTZAUER und NAEVE (21). Bei einer Auswertung der Infarktverteilung über die Woche wurde festgestellt, daß an Sonntagen die wenigsten Infarkte auftreten, am Montag die Erkrankungszahl um ein Fünftel zunimmt, dann zum Mittwoch abfällt, um zum Wochenende hin wieder anzusteigen (134, 21).

Auch unter dem Marburger Material gibt es einige Fälle, bei denen der Infarkt am Monatsersten oder am ersten Feiertag der großen Feste und nach Familienfeiern auftrat.

3. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN RAUCHEN, KORONARINFARKT UND SERUMCHOLESTERINWERTEN

Es ist oft versucht worden, einen Kausalzusammenhang zwischen Koronarsklerose und Nikotinabusus aufzudecken. Unter dem eigenen Marburger Krankengut waren 78 % der Männer und 21 % der Frauen Raucher. Unter den Sanatoriumsfällen (s. Tab. 9, S.15) waren rund 72 % der Männer, 50 % der Frauen (1) vor dem Infarkt starke Raucher, nur 7 % der Männer Nichtraucher; für die Zeit nach dem Infarkt gaben nur noch 4,9 % der Männer an, daß sie mehr als 10

Zigaretten pro Tag rauchten. Neue statistische Erhebungen (46, 57, 58, 140) haben, über Zufälligkeiten hinausgehend, ergeben, daß bei Rauchern die ersten Krankheitserscheinungen wesentlich früher auftreten und daß proportional mit dem Zigarettenverbrauch der Schweregrad der Koronarsklerose zunimmt; auch die Mortalitätsziffer liegt höher.

Nach Untersuchungen von KARVONEN und Mitarb. (57) in Finnland an 525 äußerlich gesunden Männern, davon 360 Rauchern, hatten in allen Altersgruppen und geographischen Regionen die Raucher statistisch signifikant höhere Serumcholesterinwerte (Methode ANDERSON und KEYS) und einen niedrigeren Blutdruck:

Raucher	Nichtraucher
$249,7 \pm 5,6$ mg %	$226,9 \pm 7,7$ mg % Chol.
$135,4 \pm 1,5$ mm Hg	$142,6 \pm 2,5$ mm Hg

(z.B. in Westfinnland)

Nikotin wirkt katecholaminentladend und dadurch möglicherweise, wenn nicht noch andere spezifische Hemmungen auslösend, auf die Blutlipide ein. Eventuell verzögert Nikotin die physiologische Klärung lipämischer Seren (SCHETTLER (104) S.230).

VII. THERAPEUTISCHER AUSBLICK

1a) BEMERKUNGEN ZUR FETTVERDAUUNG UND ZUR BILDUNG DER BLUTFETTE

Im Blut kreisen die Triglyceride als sog. Chylomikronen (54). Diese sind Neutralfett-Tröpfchen, wasserunlöslich, und enthalten nur einen Eiweißfilm an ihrer Oberfläche. Sie bewirken die sichtbare Serumtrübung und werden normalerweise wenige Stunden nach einer Mahlzeit wieder aus dem Blut eliminiert. Es handelt sich also um eine "Transport- oder Mobilisationshyperlipämie" (THANNHAUSER).

Cholesterin kann praktisch aus allen Verbindungen, die über Acetat abgebaut werden, synthetisiert werden, in allen, außer den Nervenzellen. Hauptsächlich erfolgt die Cholesterinogenese im Magen-Darm-Trakt. Das Plasmacholesterin wird in der Leber gebildet.

Die Plasmaphosphatide werden nur in der Leber gebildet.Bei Störungen der Phosphatidbildung häufen sich die Neutralfette an.

Oft wird erörtert, daß körperlich Tätige weniger an Arteriosklerose erkranken als Personen mit sitzender Lebensweise. Untersuchungen EGGSTEINs (24) haben ergeben, daß bei einer kurzfristigen körperlichen Arbeit alle Blutfettfraktionen zunehmen, diese Zunahme aber vorgetäuscht wird durch parallelgehende Bluteindickung; nur die Neutralfette nehmen ab. Bei sehr starker Anstrengung kommt es zur Fettmobilisierung aus den Depots und zum Neutralfettanstieg; ähnlich wie beim Hungern handelt es sich um eine Transportlipämie. Bei länger dauernder körperlicher Arbeit über Wochen und Monate liegen die Serumfettwerte bei gleicher Ernährung gering unter denen von körperlich weniger Belasteten.

Das Marburger Krankengut, aufgeschlüsselt nach Berufen, ergab beim Vergleich mit dem Gesamtkrankengut der Klinik keine eindeutige Erkrankungsbereitschaft einer Berufsgruppe. Bei großen Statistiken (134) wurde eine höhere Erkrankungsziffer bei Beamten, Angestellten und Akademikern in abhängigen Stellen gefunden, also bei körperlich weniger Belasteten. Die berufliche Tätigkeit möchten wir nicht als einen direkt auf den Blutfettspiegel wirkenden Faktor werten.

1b) ALIMENTÄRE FETTBELASTUNGEN BEI GESUNDEN UND ARTERIOSKLEROSEKRANKEN

Alimentäre Fettbelastungen (9, 54, 73, 109, 114) von jungen gesunden, alten gesunden Menschen und Arteriosklerotikern zeigten bei Untersuchungen von SCHETTLER und Mitarb. folgendes:

Zwischen alten und jungen Gesunden ergaben sich bei Nüchternbestimmung lediglich Unterschiede im Bereich der Neutralfette; Arteriosklerotiker zeigten im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters Erhöhungen des freien und veresterten Cholesterins, der gesamtveresterten Fettsäuren und Neutralfette.

Die Lipämie ist abhängig von der Fettmenge, dem Sättigungsgrad und der Kettenlänge der enthaltenen Fettsäuren.

EGGSTEIN und DÖRNER (20) untersuchten den Neutralfettspiegel des Serums nach Gaben von Triglyceriden verschiedener Kettenlänge. Synthetische Modellfette aus Fettsäuren mit mittlerer C-Atomzahl (C_8 - C_{12}) ergaben keine alimentäre Lipämie, da sie fast vollständig über die Pfortader zur Leber transportiert werden. Die alimentäre Lipämie ist um so geringer, je größer der Anteil an niedermolekularen Fettsäure-Glyceriden ist (24, 29).

1c) POLYENSÄUREN UND IHR EINFLUSS AUF DIE BLUTFETTE

Auffällig ist der Einfluß der ungesättigten Fettsäuren, der sog. essentiellen Fettsäuren, auf die Blutfette. Die ersten Diätversuche von BRONTE-STEWART ((12); 1954), KINSELL ((64); 1955) u.a. ergaben einen deutlichen Abfall des Cholesterins nach Zufuhr von Ölen mit ungesättigten Fettsäuren. EGGSTEINs Versuche zeigten aber auch einen eindeutigen und ausgeprägteren Abfall für die Neutralfette und Phosphatide nach Gaben von Leinöl (11, 24, 25, 99).

Leinöl enthält	40 - 53 %	Linolensäure
	15 - 50 %	Linolsäure
	8 %	Ölsäure;
Sonnenblumenöl enthält	58 %	Linolsäure
	23,1 %	Ölsäure (114)

Bei kalorienreicher und fettreicher Ernährung sinken Neutralfette und Cholesterin innerhalb von drei Tagen signifikant ab, wenn Leinöl 90 % der zugeführten Fettmenge ausmacht. Bei Ersatz durch Butter oder Margarine steigen die Blutfette wieder an (107, 114). Bei sehr fettarmer, relativ kalorienreicher Ernäh-

rung von Arteriosklerotikern ändern sich die Blutfette nicht eindeutig; der Zusatz von Leinöl führt nun trotz der dadurch um das 2 - 3 fache gestiegenen Fettmenge zu Neutralfettabfall.

In der Universitätsklinik Marburg erhielten die Patienten mit stark erhöhten Serumfettwerten eine extrem fettarme Kost unter Zulage von 30 g Leinöl je Tag. Dies führte zur Senkung von Plasma-Cholesterin, -Phosphatiden und -Neutralfetten. Der Effekt ist um so deutlicher, je stärker die Blutfettvermehrung und je höher der Gehalt an Polyensäuren in der Nahrung ist.

Beispiele:

Der 64jährige Patient H.K., bei dem seit 1950 eine absolute Arrhythmie bekannt ist, wird am 18.2.1957 wegen pectanginöser Beschwerden aufgenommen. Die Blutfettwerte sind erhöht. Am 4.5.1957 Wiederaufnahme wegen eines akuten Vorderwandinfarktes (Abb. 8, S. 52).

Der Patient F.L., angestellter Elektriker mit viel Verantwortung, 12 Zigaretten je Tag, erkrankte akut ohne vorherige subjektive Beschwerden an einem supraapikalen Vorderwandinfarkt (34 Jahre). An seinem Krankheitsverlauf ist deutlich zu erkennen, daß nach dem Infarktereignis die Fettwerte abstürzen, dann wieder ansteigen und unter dem Einfluß von ungesättigten Fettsäuren zum Normbereich abfallen (Abb. 9, S. 53; s. auch S. 36. Beispiel, und S. 37, Abb. 7).

Der Patient H.B., 41 Jahre, Industriekaufmann, erlitt am 21.3.1959 einen Hinterwandinfarkt, am 11.6.1959 einen Vorderwandinfarkt. Vom 23.7. - 17.9.1959 wurde eine gerinnungshemmende Therapie mit Marcumar durchgeführt; die Quickwerte lagen zwischen 20 und 30 %. Seit 1954 ist eine Hypertonie bekannt.

Wegen der hohen Blutfettwerte erhielt der Patient eine fettarme Diät; aber erst nach Leinölzugabe kam es zu einem starken Abfall der Fettwerte:

Tag	FS	Chol.	Chol. est. %	LP	NF mg %	EKG	Quick
31.8.	662	194	66 %	260	422	alt. I.	20-30 %
3.9.	465	182	69 %	260	220	"	

Vor allem der Abfall der gesamtveresterten Fettsäuren und der Neutralfette ist deutlich (Abb. 10, S. 54).

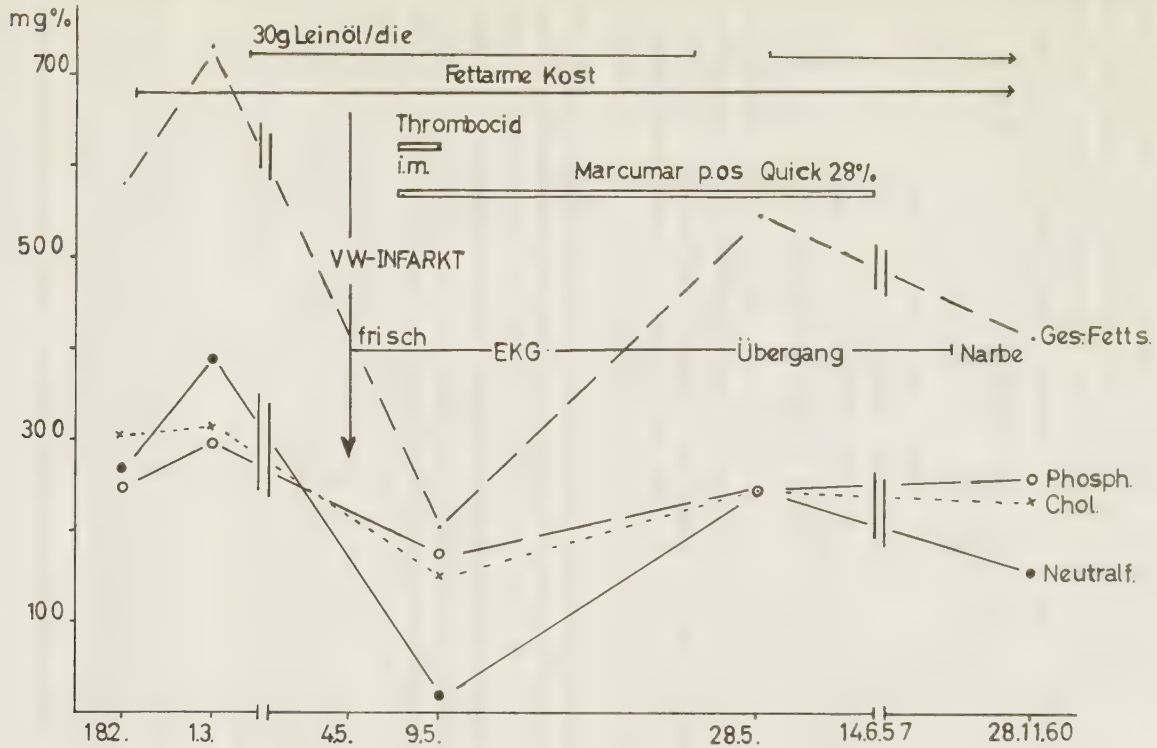

Abb. 8. Patient H.K., 64 Jahre, seit 1950 absolute Arrhythmie bekannt. 1961 †

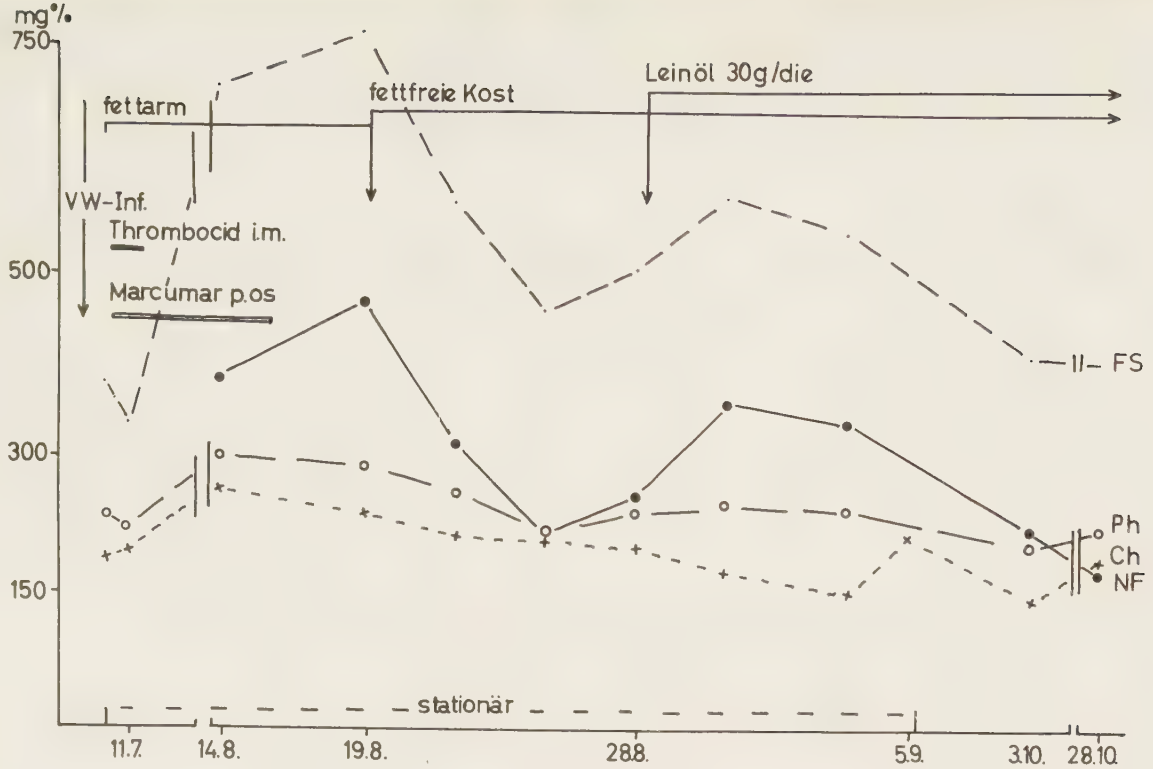

Abb. 9. Patient F.L., 34 Jahre, akut erkrankt an einem supraapikalen Vorderwandinfarkt.

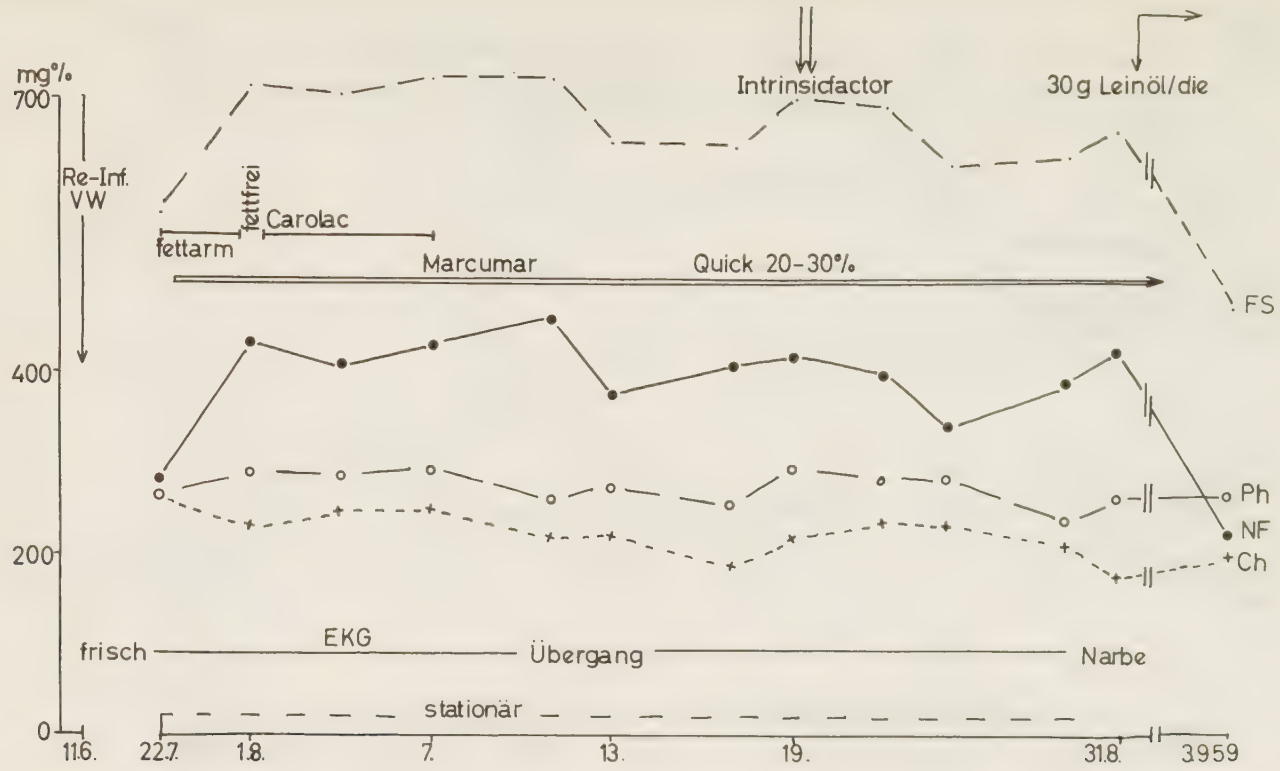

Abb. 10. Patient H.B., 41 Jahre, erkrankt an Hinter- und Vorderwandinfarkt

EGGSTEIN (28; III, 13) fand in Versuchen mit Koronarsklerotikern, die hohe Blutfettspiegel zeigten, folgende Werte:

In einer ersten Periode wurden die Patienten stationär mit 2100 Kal./Tag möglichst fettarm ernährt; dann wurden täglich 30 g Leinöl zugegeben und danach das Leinöl abgesetzt:

Unter Zufuhr von Leinöl sinken die Neutralfette schon bis zum 3. Versuchstag um 65 mg %; nach 6 und 9 Tagen Leinölzulage sind auch Cholesterin und Phosphatide abgefallen. Nach Absetzen des Leinöls kehren die Neutralfettwerte am schnellsten zur Ausgangslage zurück. Prozentual errechnet, wenn die Klinikskost als Ausgangswert = 100 % gesetzt ist, ergibt sich für die Zeitspanne der fettfreien Ernährung (kein "sichtbares Fett"):

ein Abfall für	Neutr. f.	Fetts.	Phosph.	Chol.
fettfrei, ohne "sichtbares Fett"	1 %	1 %	5 %	6 %
nach Leinölzulage	28 %	23 %	20 %	19 %
nach Absetzen des L.	10 %	14 %	11 %	18 %

Ähnliche Ergebnisse wurden in den letzten Jahren von AHRENS (2), MALMROS (80), MERSKEY (83), WILKINSON (137), LEWIS (76), SCHOENEMEYER (122) u.a. angegeben.

JAMES und Mitarb. (52) hatten bei der gaschromatographischen Bestimmung der Fettsäuren von C_6 bis C_{20} beim Vergleich von Koronarsklerotikern und Normalen keine Unterschiede für die Polyensäuren gefunden.

SCHRADE und Mitarb. ((125); 1958) fanden bei ihren Untersuchungen über den Gehalt des Blutes an Polyensäuren bei Arteriosklerotikern mit Hyperlipidämien und Diabetikern die gesättigten Fettsäuren stärker vermehrt als die ungesättigten. Es zeigte sich ein Zurückbleiben der relativen Anteile von Linol- und Arachidonsäure gegenüber Gesunden. Ihre gaschromatischen Untersuchungen (Methode JAMES und MARTIN ((124); 1960) der Methylester der gesamten Fettsäuren des Serums ergaben signifikante Unterschiede im relativen Gehalt der Linolen- und Arachidonsäure bei Gesunden und Arteriosklerotikern, eine geringe Verminderung der Linolsäure, eine Zunahme der Stearinsäure:

Fettsäuren	Gesunde	Arterioskl.	Diabetiker
Palmitinsäure	27,5 %	32,2 %	33,5 %
Palmitoleinsäure	6,8 %	8,8 %	
Ölsäure	25,3 %	27,5 %	28,5 %
Linolsäure	24,0 %		18,6 %
Linolensäure	0,8 %	signifikant	
Arachidonsäure	4,3 %	vermindert	2,5 %

Tab. 19 (nach 124)

Wie die ungesättigten Fettsäuren auf die vermehrten Lipide des Serums wirken, ist noch unbekannt. SCHRADE und Mitarb. vermuten, daß bei Hyperlipidämien der relative Anteil der Polyensäuren nicht ausreicht zum Transport der abnorm hohen Mengen von Cholesterinestern, Phospholipoiden und Glyceriden.

Untersuchungen von LEUPOLD und KNÜCHEL (72, 62) mit Lipostabil ergaben einen Abfall der Serumjodzahl, des Serumcholesterins, vor allem der Serumcholesterinester, keinen Abfall der Serumphosphatide. Lipostabil enthält ungesättigte Fettsäuren, die mit Cholin als Base die sog. essentiellen Phospholipide bilden. Auffällig ist, daß hier mit kleinen Mengen - gegenüber 30 g Leinöl / Tag bei den Diätversuchen - Klärwirkung erzielt wird. Allerdings erstrecken sich die Lipostabilversuche über Monate.

Die Untersuchungsergebnisse von u.a. MORRISON (85) und EDEL (23) zeigen, daß fettarme Kost für Arteriosklerotiker prophylaktisch wirkt: von 50 fettarm ernährten Herzinfarktpatienten lebten nach 8 Jahren noch 28 gegenüber 12 von 50 normal ernährten.

2. ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN BLUTGERINNUNG, FIBRINOLYSE UND LIPÄMIE

Auf einen Zusammenhang zwischen Arteriosklerosegeschehen, Fettstoffwechsel und Blutgerinnung wiesen zwei Umstände hin:
a) die Entdeckung HAHNs 1943, der nach intravenöser Injektion von Heparin bei Hunden innerhalb weniger Minuten eine Klärung lipämisch getrübter Seren fand, und
b) die Beobachtungen von thromboembolischen Prozessen nach fettreichen Mahlzeiten, vor allem von Koronarthrombosen (MASTER, DOCK, BANSI, STEIN, HAUSS).

Interessant sind auch die Befunde beim anaphylaktischen Peptonschock (LEUTHARDT (74) S. 574), bei dem aus den Mastzellen Heparin und Histamin frei wird. Diese Tatsache erklärt u.a. den Lipidabfall beim frischen Koronarinfarkt.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß das Heparin ein Enzym - die Lipoproteidlipase - aktiviert, die direkt auf die Triglyceridfraktion des Serums einwirkt.

EGGSTEIN und Mitarb. (30) konnten nachweisen, daß Heparin als Teil der Lipoproteidlipase nicht dem Antithrombin-II-Komplex zur Verfügung steht.

SCHÖLL und SCHETTLER (121) diskutieren daher, daß die Lipämie die antikoagulatorische Wirkung des Heparins hemmen kann.

Nach Gaben von Fetten verschiedener Kettenlänge und unterschiedlichen Sättigungsgrades wurde auch die Prothrombinzeit bestimmt: MERSKEY und NOSSEL (83); FULLERTON und ANASTOSOPULOS (35); ROBINSON und POOLE (95). FRIEDMAN, ROSENMAN und CARROLL (33) fanden bei einer Kontrolle über 5 Monate bei 40 Männern unter beruflicher Belastung einen plötzlichen und reichlichen Anstieg von Serumcholesterin und eine kürzere Blutgerinnungszeit.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die für die Gerinnungsbeschleunigung verantwortliche Substanz in der Phospholipoidfraktion liegen soll; wahrscheinlich ist es das Phosphatidyläthanolamin (PÄ), (95). Versuche haben ergeben, daß die in den Thrombozyten aktive Substanz ebenfalls aus PÄ oder einer ähnlichen Verbindung besteht. GREIG (43; 1956) konnte eine Hemmung der Fibrinolyse durch die alimentäre Lipämie nachweisen und damit die Entstehungsmöglichkeit der akuten Thrombosen untermauern.

KOMMERELL und BERGER (68) fanden nach fettreicher Mahlzeit (je 50 g Butter; 50 g Sonnenblumenöl) einen statistisch signifikanten Anstieg des Antifibrinolysin nach Butter, ebenfalls, aber wesentlich geringer, nach Sonnenblumenöl.

Die β-Lipoproteide enthalten den fibrinolysehemmenden Faktor, der nach Tierexperimenten wahrscheinlich mit dem Cholesterin identisch ist.

Bei Hyperlipämie kommt es zu intravasaler Erythrozytenzusammenballung und Randstromverlangsamung in den kleinen Gefäßen, von KNISELY (1951) als "sludged blood" beschrieben.

Die Chylomikronen sind im Randstrom angereichert und bilden nach Vergleich mit experimentellen Befunden an Tieren und in vitro einen Film auf dem Endothel der Intima, wodurch die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der inneren Gefäßschichten gestört wird. Nach HUEPER (51) kommt es zur Ablagerung eines Cholesterinfilmes, dann zur Vermehrung der Mucopolysaccharide und sekundär erst zu Lipidablagerungen und Fibrinabscheidung, die durch die Hemmung der Fibrinolyse beschleunigt werden. Strömungsverlangsamung und Erythrozytenkonglutination fördern ebenfalls die Fibrinabscheidung. In einem Circulus vitiosus kommt es so zur Ausbildung von arteriosklerotischen Herden, die die Ansatzpunkte für Thromben bilden (vgl. (68), Schema S. 1030).

DUGUID (22) sieht in der Fibrinablagerung das pathogenetische Prinzip der Arteriosklerose; ASTRUP (5) hält den Fibrinfilm für eine Folge der Ernährungsstörung durch beeinträchtigte Fibrinolyse. Auf diese hat das Heparin gro-

ßen Einfluß; es verhindert die Reaktion von Thrombin mit Fibrinogen, wahrscheinlich hemmt es auch die Bildung des Thrombin. Nach POLLAK (93) finden sich bei Arteriosklerotikern weniger Gewebsmastzellen, und auch die Bildung endogenen Heparins ist vermindert. Durch den Mangel wird einerseits die Fibrinolyse gehemmt, ebenso die Lipolyse, andererseits die Gerinnungsaktivität gefördert.

Für den therapeutischen Erfolg der Klärwirkung durch Heparin (20γ Heparin/kg Körpergewicht genügen, um die Klärung in Gang zu bringen; bei der klinischen Antikoagulantientherapie liegt die Dosis um etwa das 5- bis 10 fache höher) sprechen u.a. die Untersuchungen von ENGELBERG (31), der über 2 Jahre hin 223 Koronarinfarktpatienten beobachten konnte:

105 Patienten (der Infarkt lag mindestens 3 Monate zurück) erhielten zweimal 200 mg Heparin / Woche subcutan über 2 Jahre hin.
117 Patienten erhielten nichts oder Placebopräparate. Von den 105 Patienten waren nach 2 Jahren 4 an kardiovaskulärer Todesursache verstorben.
Von den 117 Patienten waren nach 2 Jahren 21 an kardiovaskulärer Todesursache verstorben. Das entsprechende Verhältnis von nichttödlichen Reinfarkten betrug 3 : 13.

Die Dosierung von zweimal 200 mg Heparin / Woche subcutan bewirkt eine Klärung des lipämischen Serums; die Wirkung auf die Blutgerinnung ist gering. Inzwischen sind viele Untersuchungen bekannt geworden, die Ähnliches zeigen, außerdem das subjektiv bessere Befinden nach Heparintherapie hervorheben (35, 48, 104). (Vgl. (48), HAUSS, Tab.23, S.324.)

EGGSTEIN (27) empfiehlt für die therapeutische Behandlung der essentiellen Hyperlipämie neben einer möglichst fettarmen Diät unter Zusatz von ungesättigten Fettsäuren (30 - 50 g Leinöl / Tag) eine Langzeitbehandlung mit Heparin oder Heparinoiden, etwa wöchentlich zweimal 100 mg Thrombozid i.v.

Gleiches läßt sich für die Hyperlipämie bei Arteriosklerose fordern; entscheidend ist die Neutralfettvermehrung.

Als Beispiel für die günstige Beeinflussung einer essentiellen Hyperlipämie diene aus dem Marburger Krankengut der Fall einer 64jährigen Patientin, bei der es post infarctum nach Absetzen von Thrombozid zum Wiederanstieg der Fette und Reinfarkt kommt. In der Folgezeit wird mit Thrombozid weiterbehandelt; die Serumfettwerte bleiben niedrig. (Vgl. EGGSTEIN (28); S.388.) (Vgl. Abb.11, Seite 59.)

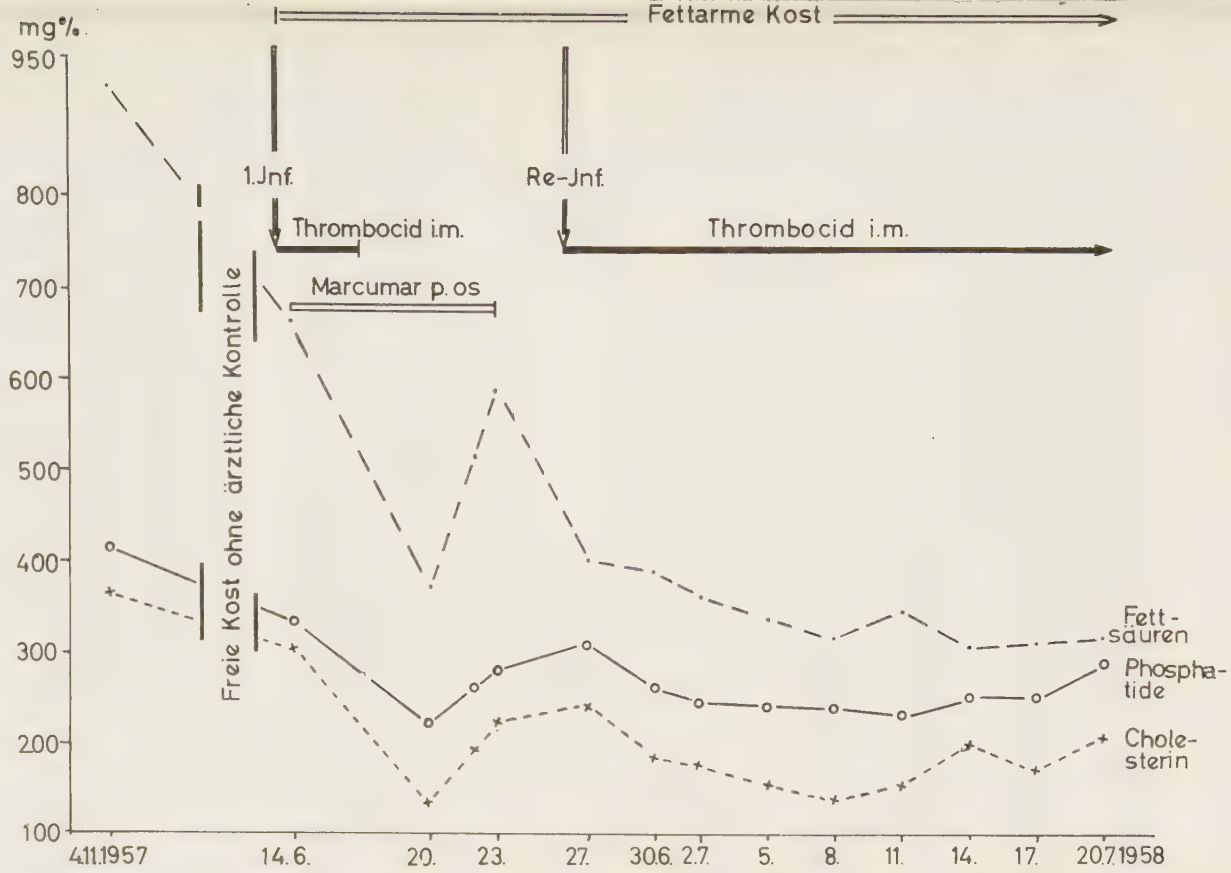

Abb. 11. Patientin M.V., 64 Jahre, an einer essentiellen Hyperlipämie leidend. Infarkt und Re-Infarkt.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit werden pathologisch-anatomische Ursachen, die eine Arteriosklerose auslösen bzw. ihre Entstehung fördern können, besprochen und die Bestimmungsmethoden der Serumfettfraktionen angegeben. Als Grundlage für die statistische Auswertung diente das Krankengut der Medizinischen Klinik der Universität Marburg (236), des Sanatoriums Fürstenhof in Bad Wildungen (95) und des Sanatoriums Küppelsmühle in Bad Orb/ Spessart (25). Es wurde ein Zeitabschnitt von siebeneinhalb Jahren (Marburg; 1954 - 1961) erfaßt. Insgesamt sind die Archivunterlagen von 356 Fällen ausgewertet worden, bei denen der Herzinfarkt frisch oder alt war.

Die Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen der Vermehrung des Fettverzehrs, dem Anstieg der Serumfettwerte und der Zunahme der Herzinfarkte aufdecken sollten, werden referiert und anschließend mit den in der Literatur angegebenen Befunden verglichen. Außer auf die Grundkrankheit bezogen sich die Untersuchungen auf Geschlecht, Alter, Beruf, anamnestisch angegebene Beschwerden und Vorkrankheiten, den allgemeinen klinischen Befund, Blutdruck, EKG, Augenhintergrundsveränderungen.

1. Unter dem Gesamtkrankengut der Marburger Universitätsklinik hat sich der Anteil der Infarktpatienten 1960 gegenüber 1954 verdreifacht : 1954 = 0,7 % ; 1960 = 2,2 % .

2. Die Geschlechtsverteilung liegt bei 301 Männern zu 63 Frauen = 82 % : 18 % .

3. Auf die Altersgruppen der 50-59jährigen Männer (39,2 %) und der 60-69jährigen Frauen (53 %) entfallen prozentual die meisten Infarkte.

4. Unter den Begleitkrankheiten ragen anteilmäßig die Hypertonie mit 35,1 % (Männer 33,8 % , Frauen 62 %) und der Diabetes mellitus mit 8,6 % heraus.

5. Ein Übergewicht, bezogen auf Alter und Körperlänge, von mehr als 5 kg zeigten 51,3 % der Männer und 47,6 % der Frauen.

6. 78 % der Männer, 19 % der Frauen waren vor dem Infarkt Raucher.

7. Koronarinfarktpatienten mit altersentsprechendem Augenhintergrund zeigen Serumcholesterinwerte, die sich um die obere Normgrenze bewegen, $M \pm \sigma_M$ $234,6 \pm 6,4$ mg % .

Patienten mit Fundus arteriosclerotic us haben deutlich erhöhte Werte, $M \pm \sigma_M$ 253,4 $\pm_{25}$ 10,3 mg %.

8. Die Untersuchungen über die Häufigkeit des Arcus lipoides corneae bei Arteriosklerotikern ergeben, daß bei schweren Atherosklerosen Arcus lipoides corneae häufiger vorkommen. Ähnliches gilt für Lidxanthelasmen.

9. Bei der Bestimmung der Serumfettwerte der Infarktpatienten findet sich eine statistisch signifikante Steigerung:
bei den Männern (35 bis über 70jährige) für

die gesamtveresterten Fettsäuren	$M \pm \sigma_M$ 476	$\pm_{166}$	9,7 mg %;
die Neutralfette	$M \pm \sigma_M$ 186,8	$\pm_{155}$	7,2 mg %;
das Gesamtcholesterin	$M \pm \sigma_M$ 250	$\pm_{224}$	3,5 mg %;

bei den Frauen (40 bis über 70jährige) für

die gesamtveresterten Fettsäuren	$M \pm \sigma_M$ 522,3	$\pm_{21}$	19,8 mg %;
die Neutralfette	$M \pm \sigma_M$ 196,1	$\pm_{20}$	15,7 mg %;
das Gesamtcholesterin	$M \pm \sigma_M$ 243,3	$\pm_{36}$	7,4 mg %;
und die Phosphatide	$M \pm \sigma_M$ 299,2	$\pm_{22}$	5 mg %

gegenüber den von EGGSTEIN (26) angegebenen jeweiligen Normwerten.

Diese signifikante Vermehrung der Blutfette wurde im Zusammenhang mit exogenen und endogenen Faktoren betrachtet.

Auch diese Untersuchung bestätigt die wichtigsten Erkenntnisse der neueren Literatur über die Erhöhung des Blutfettspiegels bei Koronarsklerose : bei der Arteriosklerose finden sich weniger Gewebsmastzellen, möglicherweise wird absolut oder relativ zu wenig endogenes Heparin gebildet, so daß Lipolyse, Fibrinolyse und Gerinnungshemmung gestört sind, sich gegenseitig pathologisch beeinflussen und daß noch unbekannte Enzymreaktionen nicht ablaufen können. Durch erhöhte Fettzufuhr und durch die schon physiologischerweise im Alter langsamer ablaufende Klärung lipämischer Seren kommt es zu einer Kumulation vor allem der Neutralfette (Chylomikronen). Es werden relativ oder absolut verminderte Polyensäuren, die einen deutlichen Einfluß auf die alimentäre Lipämie ausüben, gefunden. Diese führt zur hypoxämischen Schädigung der Gefäßwand, Hemmung der Fibrinolyse und beschleunigter Gerinnung mit möglicher Thrombenentstehung auf den atherosklerotischen Herden. Die Hy-

pertonie beschleunigt den arteriosklerotischen Prozeß; die "kritische Gewebsschichtdicke" wird noch schneller erreicht.

Von therapeutischer Sicht aus, so zeigt sich, ist eine Ernährung günstig, bei der 20 bis 25 % des Kalorienumsatzes durch Fettaufnahme gedeckt werden. Führt die Diät allein nicht zur Normalisierung der Blutfettwerte und bei Fällen mit essentieller Fettstoffwechselstörung empfiehlt sich, eine streng fettarme Kost unter Zusatz von ungesättigten Fettsäuren mit Heparinoidbehandlung zu kombinieren. Diese muß, da sie nur symptomatisch wirkt, für lange Zeit, unter Umständen für das ganze Leben, fortgesetzt werden. Unter dieser Therapie geben die Kranken fast regelmäßig eine Linderung der subjektiven Beschwerden an; in der Literatur gibt es Hinweise auch für eine objektive Besserung von peripheren, koronaren und cerebralen Durchblutungsstörungen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1	Adlersberg, D.; Schaefer, L.E.; Steinberg, A.G.; Chun I. Wang	Age, sex, serum lipids, and coronary atherosclerosis, In: J. Am. Med. Ass., 162, 619-622 (1956)
2	Ahrens, E.H. u. M.	Dietary control of serum lipids in relation to atherosclerosis. In: J. Am. Med. Ass., 164, 1905-1911 (1957)
3	Albrink, M., Man, E.	Serum triglycerides in coronary artery disease. In: Arch. Int. Med. 103, 4 (1959)
4	Am. Soc. for the Study of Arteriosclerosis (Wolffe, J.B.; Barker, N.W.; Corcoran, A.C.; Duff, G.L.; Sprague, H.B.)	Tentative Classification of Arteriopathies. In: Circulation 12, 1065-1067 (1955)
5	Astrup, T.	The biological significance of fibrinolysis. In: Lancet II, 565-568 (1956)
6	Azen, H.A.; Lewis, L.; De Wolfe, V.G.	Serum lipoproteins in peripheral arteriosclerosis. In: Circulation 14, 496 (1956)
7	Ballard, F.B.; Danforth, W.H.; Naegele, S.; Bing, R.	Myocardial metabolismen of fatty acids. In: J. clin. Invest. 39, 717-723 (1960)
8	Bansi, H.W.; Zieger, I.; Meyer-Flemming, A.	Die Häufung der Herzinfarkte seit 1948. In: Med. Klinik 15, 487-491 (1953)
9	Böhle, E; Biegler, R.; Hohnbaum, G.	Ü. Bez. zw. Blutfettvermehrung, Konstitut. u. Lebensalter bei Art. skls. Kranken. In: Die Medizinische 16, 664-670 (1958)
10	Böhle, E.; Steigerwald, H.; Karytsiotis, J.	Unters. ü. d. intermediären Stoffwechsel bei Art. skl. Kranken u. Berücks. konstitut. Gesichtspunkte. In: Verh . Dtsch. Ges. inn. Med. 64, 161, 165 (1958)

11	Braasch, D.	Ü. d. Einfl. des Leinöls auf die Höhe des menschl. Serumlipidspiegels. Med. Diss. Marburg 1959
12	Bronte-Stewart, B.; Keys, A.; Brock, J.F.	Serum cholesterol, diet, and coronary heart disease. In: Lancet II, 1103-1107 (1955)
13	Bronte-Stewart, B.	Diet, blood lipids and ischaemic heart disease. In: Brit. Med. Bull. 14, 243-251 (1958)
14	Brückel, K.W. u. M.	Fortschritte der Arteriosklerosеforschung. In: Z. f. Kreislaufforsch. 47, 923-957 (1958)
15	Büchner, F.	Allgemeine Pathologie, München - Berlin, 1959. 159-232; 428-430; 484.
16	Büchner, F.	Spezielle Pathologie, München - Berlin, 1956. 6-69; 69-110.
17	Cohen, L.	Serum phospholipids in coronary heart disease. In: J. Laborat. Clin. Med. 54, 352 (1959)
18	Dietrich, F.	Die diagn. Bedeutung lipämisch. Seren. In: Arch. physikal. Therapie 8, H.4 (1956)
19	Dock, W.	Why are men's coronary arteries so sclerotic? In: J. Am. Med. Ass. 170, 152-156 (1959)
20	Dörner, M.	Experim. Unt. ü. d. Neutralfettgehalt im Blut nach Gaben von Triglyceriden versch. Kettenlänge. Med. Diss. Marburg 1959
21	Dotzauer, G.; Naeve, W.	Weitere signifikante Zunahme der Koronarthrombose. Dtsch. Med. Wschr. 84, 1237-1241 (1959)
22	Duguid, J.B.	Mural thrombosis in arteries. In: Brit. Med. Bull. 11, 36-38; (1955)

23	Edel, H.	Diätformen zur Senkung des Blutfettspiegels (Chol.-Spiegel). In: Z. ges. inn. Med. 14, 738-742 (1959)
24	Eggstein, M.	Chemie, Physiologie und Pathologie der Plasmaneutralfette. Med. Habil. Schr. Marburg 1960
25	Eggstein, M.	Die Neutralfette im Blut u. ihre Veränderungen nach Zufuhr unges. Fettsäuren. In: Verhh. Dtsch. Ges. inn. Med. 64, 156-161 (1958)
26	Eggstein, M.	Die symptomat. Lipidämien. Klinik der Gegenwart 9, 593-635 (1960)
27	Eggstein, M.	Die essentielle Hyperlipämie. Klinik der Gegenwart 9, 637-643 (1959)
28	Eggstein, M.	Zusammenhänge zw. Ernährung u. Gefäßkrankheit vom Standpunkt der Klinik I-III. In: Fortschritte der Med. 77, 297; 327 f.; 387 f. (1959)
29	Eggstein, M.	The blood lipids and the clearing factor. IIIRd International Conférence on biochemical problems of lipids, Juli 1956
30	Eggstein, M. u. Mitarb.	In: Encyms of Lipid Metabolism. Pergamonpress 1961
31	Engelberg, H.	A controlled study of the effect of intermittent heparin therapy on the course of human coronary atherosclerosis. In: Circulation 13, T. 1, 489-497 (1956), 14, T. 2, 498
32	Fischer, F. W.	Heparinwirkung auf Lipoide u. Lipoproteine. In: Verhh. Dtsch. Ges. inn. Med. 63, 625 (1957)

33	Friedman, M.; Rosenman, R.H.; Carroll, V.	Changes in the serum cholesterol and blood clotting time in men subjected to cyclic variation of occeupational stress. In: Circulation 17, 852-861 (1958)
34	Friedman, M.; Rosenman, R.H.	Comparison of fat intake of American men and women. Possible relationship to incidence of clinical artery disease. In: Circulation 16, 339-347 (1957)
35	Fullerton, H.W.; Anastasopoulos, G.	Antikoagulanttherapy. In: Brit. Med. J. 1492-1495 (Dec. 1949)
36	Gertler, M.M.; Garn, S.M.; Lerman, J.	The interrelationships of serum cholesterol, cholesterol esters, and phospholipids in health and in coronary artery disease. In: Circulation 2, 205-214 (1950)
37	Gertler, M.M. u. M.	The Candidate for coronary heart disease. In: J. Am.Med. Ass. 170, 149-152 (1959)
38	Glatzel, A.	Nahrungsfett und Herzinfarkt. In: Dtsch. Med. Wschr. 85, 1296 (1960)
39	Gofman, J.W.; Glazier, F.; Tamplin, A.; Strisowe, B.; de Lalla, O.	Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. In: Physiological Reviews 34, 589-607 (1954)
40	Gofman, J.; Hanig, M.; Hardin, B.J.; Lauffer, M.A.; Lawry, E.Y.; Lewis, A.C.	Evaluation of serum lipoprotein and cholesterol measurements as predictors of clinical complications of atherosclerosis. In: Circulation 14, 691-742 (1956)
41	Goldbloom, A.A.	Clinical studies of blood lipid metabolismen. In: Am. J. digest. diseases 19, I: 9-19; IV: 281-283 (1952)

42 Goldbloom, A.A. Boyd, L.J. Chapman, L.; Deutschberger, O.; Loewe, W.R. — Recent methods in the study and treatment of atherosclerosis in normal subjects eighty to one hundred years of age. In: Arch. Int. Med. 97, 359-377 (1956)

43 Greig, H.B.W. — Inhibition of fibrinolysis by alimentary lipaemia. In: Lancet II, 16-18 (1956)

44 Greig, H.B.W.; Runde, I.A. — Studies of the inhibition of fibrinolysis by lipids. In: Lancet II, 461 (1957)

45 Groover, E.; Jernigen, J.A.; Martin, C.D. — Variations in serum lipid concentration and clinical coronary disease. In: Am. J. Med. Sciences 239, 133 (1960)

46 Grundy, D.M.; Griffin, A.C. — Relationship of periodic mental stress to serum lipoprotein and cholesterol levels. In: J. Am. Med. Ass. 171, 1794 (1959)

47 Hauss, W.H.; Böhle, E. — Über die Fettfraktionen im Blut bei Kreislaufkrankheiten, insbes. bei Herzinfarktpat. In: Dtsch. Arch. Klin. Med. 202, 579-598 (1955)

48 Hauss, W.H. — Angina pectoris, Stuttgart 1954

49 Hauss, W.H. — Die Erkrankungen des Myocards. In: Klinik der Gegenwart II, 209-245 (1956)

50 Hauss, W.H.; Lammers, L.; Brückner, H. — Über die humoralen Veränderungen nach Herzinfarkt, and. akuten Erkr. u. experimentell erzeugten Zuständen. In: Klin. Wschr. 635 (1952)

51 Hueper, W.C. — Pathogenesis of atherosclerosis. In: Am. J. Clin. Path., Vol. 26, 559-578 (1956)

52	James, A.T.; Lovelock, J.E.; Webb, J.; Trotter, W.R.	The fatty acids of the blood in coronary artery disease. In: Lancet I, 705-708 (1957)
53	Jobst, H.	Die Chylomikronen des Blutes. In: Klin. Wschr. 33, 746 (1955)
54	Jobst, H.; Schettler, G.	Die Bedeutung alimentärer Fettbelastungen f. die Diagnose der Arteriosklerose. In: Dtsch. med. Wschr. 80, 1077-1081 (1955)
55	Jones, H.B.; Gofman, J.W.; u.a.	Lipoproteins in atherosclerosis. In: Am. J. Med. 11, 358-380 (1951)
56	Kallusky, H.E.	Unters. ü. d. Serumcholesterinspiegel bei arteriosklerotischen Augenhintergrundsveränderungen. Med. Diss. Marburg 1959
57	Karvonen, M.; Orma, E.; Keys, A.; Brozek, J.; Fidanza, F.	Cigarette smoking, serum cholesterol, blood pressure, and body fatness. Observations in Finland. In: Lancet I, 492-494 (1959)
58	Katz, L.N. u. M.	Cigarette smoking and cardiovascular diseases. In: Circulation 22, 160-166 (1960)
59	Kaufmann, H.P.	Analyse der Fette und Fettprodukte. Heidelberg 1958 S. 498-533; 718-720; 1109-1111; 1116; 1181; 1186-1193; 1231-1260.
60	Keller, R.	Biochemische Eigenschaften u. physiolog. Bedeut. der Gewebsmastzellen. In: Schweiz. med. Wschr. 90, 503 (1960)
61	Keller, R.; Abt, K.	Zur Bewertung von Serumcholesterinbestimmungen. In: Ärztl. Forsch. 14, 24 (1960)

62 Keys, A. — Diet and the epidemiology of coronary heart disease. In: Am. Med. Ass. 164, 1912-1919 (1957)

63 Keys, A.u.M. — The concentration of cholesterol in the blood serum of normal men and its relation to age. In: J. Clin. Invest. 29, 1347-1353 (1950)

64 Kinsell, L.W.; Michaels, G.D. — Hormonal nutritional lipid relationships. In: Fed. Proc. 14, 661-666 (1955)

65 Knüchel, F. — Statistische Vergleichsunters. ü. den Einfl. von Lipostabil auf Serumlipoide u. -lipoproteine. In: Die Medizinische 17, 1652-1653 (1959)

66 Könn, G. — Arteriosklerose des Pulmonalsystems. In: Verhh. Dtsch. Ges. Path. 41, 77-83 (1957)

67 Köller — Arteriosklerose und Thrombogenese. In: Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. 13, 81 (1957)

68 Kommerell, B.; Berger, H.D. — Über die Wirkung der Nahrungsfette auf die Blutgerinnung u. ihre mögl. Bedeutung f. die Arteriosklerose. In: Klin. Wschr. 36, 795 (1958)

69 Kommerell, B.; Berger, H.D. — Untersuchungen zur Gerinnungsaktivität u. Fibrinolyse bei aliment. Lipämie. In: Klin. Wschr. 37, 1029-1033 (1959)

70 Kornerup, V. — Concentrations of cholesterol, total fat, and phospholipids in serum of normal men. In: Arch. Int. Med. 85, 398 (1950)

71 Lee, K.T.; Thomas, W.A. — Myocardial infarction: Changing sex, ratio, and other factors. In: Arch. Int. Med. 97, 421-429 (1956)

72	Leupold, F.	Serumlipide u. Serumjodzahl bei Gesunden u. Arteriosklerosekranken. In: Z. f. Kreisl.-Forsch. 47, 281 (1958)
73	Leupold, F.; Wieland, H.	Zur Diagnostik u. Prophylaxe der Arteriosklerose. In: Verhh. Dtsch. Ges. inn. Med. 64, 614-617 (1958)
74	Leuthardt, F.	Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin 1957, S. 347-372; 567-575.
75	Lewis, L.A.; u. M.	Serum lipid levels in normal persons. Finding of a cooperative study of lipoproteins and atherosclerosis. In: Circulation 16, 227-245 (1957)
76	Lewis, L.A.	Composition of plasma cholesterol ester in relation to coronary disease and dietary fat. In: Lancet II, 71 (1958)
77	Linzbach, J.	Die allgemeine Pathogenese der Gefäßkrankheiten. In: Angiologie, ed. M. Ratschow, Stuttgart 1959, 140-164.
78	Lobstein, J.F.	Traité d'Anatomie pathologique. T. II, Paris 1829, S. 550.
79	Lusztig, G.; Sibalin, E.	Die antilipämische u. Hyperglykämie verursach. Wirk. des Heparin. In: Z. ges. inn. Med. 14, 498-503 (1959)
80	Malmros, H.; Wigand, G.	The effect on serum cholesterol of diets containing different fats. In: Lancet I, 1-7 (1957)
81	Mathingly, Th. W. u. M.	Lipid studies in health and disease. In: J. Am. Med. Ass. 170, 536-541 (1959)
82	Meesen	Morph. Beitr. zur Koronarthrombose. In: Regensburger Jb. f. ärztl. Fortbild. 57 (1959)

83	Merskey, C.; Nossel, H.L.	Blood coagulation after the ingestion of satured and unsatured fats. In: Lancet I 806-810 (1957)
84	Morris, J.N.	Recent history of coronary disease. In: Lancet I, 69 (1951)
85	Morrison, L.M.; Gonzales, P.; Wolfson, E.	The phospholipid cholesterol ratio as a test for atherosclerosis. In: Circulation 2, 472 (1950, II)
86	Naegeli, Th.	Die thromboembolischen Erkrankungen, Stuttgart 1955
87	Neubauer, H.	Der Augenhintergrund bei Arteriosklerose. In: Klin. Wschr. 38, 729-738 (1960)
88	Neubauer, H.; Eggstein, M.; Kallusky, H.E.	Das Serumcholesterin bei arteriosklerotischen Prozessen am Augenhintergrund. In: Klin. Mon. bl. der Augenheilkunde 134, 330 (1959)
89	O'Brien, J.R.	Relation of blood coagulation to lipaemia. In: Lancet II, 690-693 (1955)
90	Page, H.I.;Lewis, L.A.	Lipoproteins, cholesterol, and serum-proteins as predictors of myocardial infarction. In: Circulation 20, 1011 (1960)
91	Paterson, J.C.; Dyer, L.; Armstrong, E.L.	Serum cholesterol levels in human atherosclerosis. In: Canad. Med. Ass. J. 82, 6 (1960)
92	Pell, S.; D'Alonzo, C.A.; Wilmington,M.D.	Myocardial infarction in a one-year industrial study. In: J. Am. Med. Ass. 166, 332 (1958)
93	Pollak, O.J.	Mast cells in the circulatory system of man. In: Circulation 16, 1084-1089 (1957)
94	Pomerance, J.; Boyd, L.J.; Goldbloom, A.A.	Serum lipid partitions. In: Arch. Int. Med. 91, 740-743 (1953)

95	Poole, J.C.F.	Fats and blood coagulation. In: Brit. Med. Bull. 14, 253-257 (1958)
96	Portman, O.W.; Stare, F.J.	Dietary regulation of serum cholesterol levels. In: Physiol. Rev. 39, 407-442 (1959)
97	Raab, W.	Fortschritte auf dem Gebiet der Koronarerkrankungen. In: Die Medizinische 1, 1 (1957)
98	Ratschow, M.	Angiologie, Stuttgart 1959
99	Rohleder, M.	Experim. Unters. ü. d. Einfl. verschied. Nahrungsfette auf d. Blutcholesterinspiegel. Med. Diss. Marburg 1959
100	Sautter, H.	Arteriosklerose des Augenhintergrundes. In: Arteriosklerose, ed. G. Schettler, Stuttgart 1961, S.454-488.
101	Scarborough, R.W.; Smith, W.E.; Baker, B.M.	Studies on subjects with and without coronary heart disease. Serum lipid, lipoprotein and protein determinations and their relation to ballistocardiographie. In: Am. Heart J. 59, 19-35 (1960)
102	Schaefer, L.E.; Adlersberg, D.; Steinberg, A.	Serumphospholipids, genetics and environmental influences. In: Circulation 18, 1340-1347 (1958)
103	Scherf, D.; Boyd, L.J.	Herzkrankheiten u. Gefäßerkrankungen. Wien 1951, S.310-352; 412-438.
104	Schettler, G.	Arteriosklerose. Ätiologie, Pathologie, Klinik u. Therapie. Stuttgart 1961
105	Schettler, G.	Lipidosen. In: Handbuch der inn. Medizin, VII/2, Heidelb. 1955, S.609-778.

106	Schettler, G.	Arteriosklerose. In: Klinik der Gegenwart II (1956) 275-312.
107	Schettler, G.	Die Pathogenese der Arteriosklerose als Stoffwechselproblem. In: Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. NF VI, 278-333 (1955)
108	Schettler, G.	Die Rolle der Blutfaktoren für die Entsteh. der Arteriosklerose. In: Verhh. Dtsch. Ges. Path. 41, 41-63 (1957)
109	Schettler, G.	Lipoidstoffwechsel u. Gefäßalterung. In: Experimentia supplementum IV (1956) Basel
110	Schettler, G.	Rheumatismus u. Arteriosklerose. In: Ärztl. Wschr. 10, H. 26/27, (1955)
111	Schettler, G.	Arteriosklerose u. Cholesterinstoffw. unt. bes. Berücksicht. der Diätfrage. In: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 13, 1-4, S. 301-314 (1957)
112	Schettler, G.	Der genuine Hochdruck. In: Fischer, Herget, Molineus: Das ärztl. Gutachten im Versicher.-Wesen, München 1955, 890.
113	Schettler, G.	Ist der sog. Greisenbogen der Hornhaut ein Hinweis auf Atherosklerose? In: Dtsch. med. Wschr. 79, 915 (1954)
114	Schettler, G.; Eggstein, M.	Fette, Ernährung und Arteriosklerose. In: Dtsch. med. Wschr. 83, 702-710; 750-755 (1958)
115	Schettler, G.; Dietrich, H.; Eggstein, M.	Lipid- u. Lipoproteinspektr. bei Koronarkranken jugendl. u. mittl. Alters. In: Verhh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 21, 124-130 (1955)

116.	Schettler, G.; Löhr, G.W.; Stein, E.	Die Bedeutung der essentiellen Hyperlipämie für die Entsteh. von Herzinfarkten. In: Dtsch. med. Wschr. 82, 610 (1957)
117	Schettler, G.; Eggstein, M. Dietrich, F.	Zur papier-elektrophor. Best. d. Lipoproteide. In: Klin. Wschr. 34, 684-688 (1956)
118	Schettler, G.; Eggstein, M. Dietrich, F.	Zur Bestimmung der Serumlipoproteide mit der Zonenelektrophorese im Stärkemedium. In: Klin. Wschr. 35, 268-275 (1957)
119	Schlessinger, B.S.; Wilson, F.H.; Milch, L.J. and the Cardiovascular Research Group	Serum parameters as discriminators between normal and coronary groups. In: Circulation 19, 265-268 (1958)
120	Schmidt-Thomé, J.; Schettler, G.; Goebel, H.	Vergl. Unters. ü. d. Cholesteringehalt des Blutes in den Jahren 1942-1947. In: Z. f. physiol. Chemie 283, 63 (1948)
121	Schöll, H.; Schettler, G.	Heparinklärfaktor u. Lipidstoffwechsel. In: Dtsch. med. Wschr. 35, 1405 (1957)
122	Schoenemeyer, M.	Der Blutfettspiegel des Menschen unter dem Einfl. von Butter u. Leinöl. Med. Diss. Marburg 1958
123	Schönheimer, R.	Zur Chemie der gesunden u. atherosklerotischen Aorta. In: Z. f. physiol. Chemie 160, 61 (1926); 177, 143 (1928)
124	Schrade, W.; Böhle, E.; Biegler, R.; Meder, U.; Treicke, R.	Gaschromatographische Unters. der Serumfettsäuren I-III. In: Klin. Wschr. 38, 126; 707; 739; (1960)
125	Schrade, W.; Biegler, R.; Böhle, E.	Über den Gehalt des Blutes an ungesätt. Fettsäuren bei der Arteriosklerose u. beim Diabetes. In: Klin. Wschr. 36, 314 (1958)

126 Schrade, W.; Biegler, R.; Böhle, E. — Über den Polyensäuregehalt der verschied. Lipidfraktionen des Blutes bei der Arteriosklerose u. dem Diabetes mellitus. In: Klin. Wschr. 37, 1101 (1959)

127 Smith, E.B. — Intimal and medial lipids in human aortas. In: Lancet I, 799-803 (1960)

128 Solth, K.; Köhl, R.; Schettler, G.; Werthemann, A. — Zur Statistik der Arteriosklerose. In: Verhh. Dtsch. Ges. Path. 41, 64-76 (1957)

129 Sperry, W.M.; Schönheimer, R. — A micromethod for the determination of free and combined cholesterol. In: J. Biol. Chem. 106, 745 (1934)

130 Stein, E. — Der Myocardinfarkt. In: Naegeli, Thromboembol. Erkr., Stuttgart 1955, S. 387-489.

131 Stein, E. — Statistische Beweise für die Zunahme der Herzinfarkte. In: Dtsch. med. Wschr. 84, 2135 (1959)

132 Steiner, A.; Kendall, F.E.; Mather, J.A.L. — The abnormal serum lipid pattern in patients with coronary arteriosclerosis. In: Circulation 5, 605 (1952)

133 Thannhauser, S.J. — Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Heidelb. 1957

134 Verband d. Lebensversich. e.V. Bonn (Döring, H., Loddenkemper, R.) — Statistische Unters. ü. den Herzinfarkt. In: Z. f. Kreisl.-Forsch. 51, 401-442 (1962)

135 Voigt, K.D.; Gadermann, E. Klempien, E.J.; Sartori, C. — Vergleich. blutchem. u. klin. Unters. an unbehandelten u. behandelten Arteriosklerotikern. In: Dtsch. Arch. Klin. Med. 204, 409-429 (1957)

136	Watkin, D.M.; Lawry, E.Y.; Mann, G.V.; Halperin, M.	A study of serum beta lipoproteins and total cholesterol variability and its relation to age and serum level in adult human subjects. In: J. Clin. Invest. 33, 874 (1954)
137	Wilkinson, C.F.	Drugs other than anticoagulants in treatment of arteriosclerotic heart disease. In: J. Am. Med. Ass. 163, 927 (1957)
138	Witte, S.; Schricker, K.Th.	Die Bedeut. der Blutgerinnung für die Capillarpermeabilität. In: Verhh. Dtsch. Ges. inn. Med. 63, 634-637 (1957)
139	Yudkin, J.	Diet and coronary thrombosis, hypothesis and fact. In: Lancet II, 155-162 (1957)
140	Zimmermann-Meinzingen, O.; Wustinger, E.; Hofbauer, E.	Die Altersgruppierung u. dispositionelle Faktoren des akuten Myocardinfarktes. In: Wiener med. Wschr. 104, 1007 (1954)
141	Zöllner, N.	Über die Festigkeit von Eiweiß- u. Lipoidverbind. in normalen Seren. In: Verhh. Dtsch. Ges. inn. Med. 63, 631-634 (1957)
142	Zöllner, N.	Die Normalwerte der Plasmalipoide. In: Dtsch. Med. Wschr. 84, 386 (1959)

Herrn Privatdozent Dr. Ernst Stein danke ich für die freundliche Überlassung des Themas. Ihm und Herrn Privatdozent Dr. Manfred Eggstein bin ich für die großzügige Hilfe und die vielen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit sehr verbunden.

Herrn Professor Dr. Karl Solth † bin ich zu Dank für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Materials verpflichtet.

Den Herren
Professor Dr. H.E. Bock, früherer Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Marburg;
Chefarzt Dr. M. Zipp, Leiter des Sanatoriums Fürstenhof in Bad Wildungen; und
Chefarzt Dr. M. Franke, früherer Leiter des Sanatoriums Küppelsmühle in Bad Orb/Spessart,
möchte ich an dieser Stelle für die mir freundlicherweise zur Verfügung gestellten Krankengeschichten meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 11. Juli 1938 wurde ich in Weimar als zweite Tochter des Hauptgeschäftsführers der Thüringischen Handwerkskammer zu Weimar, Dr. Martin Schulze, und seiner Ehefrau Else, geb. Brodbeck, geboren. Ab August 1944 besuchte ich die Pestalozzi-Volksschule, ab September 1952 die Schiller-Oberschule in Weimar, an der ich am 6. Juli 1956 das Abitur ablegte.

Zum Wintersemester 1956 wurde ich an der Friedrich-Schiller-Universität Jena für das Fach Humanmedizin immatrikuliert und bestand 1957 das Vorphysikum.

Mit dem Wintersemester 1958/59 nahm ich mein Studium an der Philipps-Universität Marburg auf und legte dort im April 1959 das Physikum ab. Nach dem noch in Marburg verbrachten SS 1959 studierte ich zwei Semester an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.; danach kehrte ich nach Marburg zurück. Nach dem SS 1962 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.